



Jürgen Wacker · Martin Sillem
Gunther Bastert · Matthias W. Beckmann
Hrsg.

Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe

3. Auflage

 Springer

Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe

Jürgen Wacker
Martin Sillem
Gunther Bastert
Matthias W. Beckmann
(Hrsg.)

Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe

3. Auflage



Springer

Hrsg.

Jürgen Wacker

Fürst-Stirum-Klinik Bruchsal Frauenklinik
Bruchsal, Deutschland

Martin Sillem

Praxisklinik am Rosengarten
Mannheim, Deutschland

Gunther Bastert

Praxisklinik am Rosengarten
Mannheim, Deutschland

Matthias W. Beckmann

Frauenklinik, Universitätsklinikum
Erlangen-Nürnberg
Erlangen, Deutschland

ISBN 978-3-662-59808-5

ISBN 978-3-662-59809-2 (eBook)

<https://doi.org/10.1007/978-3-662-59809-2>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über ► <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2007, 2013, 2020

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Fotonachweis Umschlag: © Monkey Business/Fotolia

Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Für Herrn Prof. Dr. med. Gunter Bastert

Unserem Lehrer und Kollegen, Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Gunther Bastert, zum 80. Geburtstag in Dankbarkeit für die lehrreiche Jahre an der Universitätsfrauenklinik Heidelberg und die stets kollegiale Zusammenarbeit im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO).

Möge der Leitsatz ‚Dem lebendigen Geist‘ über dem Portal der Aula der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, der ältesten Universität in Deutschland, dieses Buch beseelen!

Für die Herausgeber
Wacker, Sillem und Beckmann
Bruchsal, im März 2019

Vorwort zur Dritten Auflage des Therapiehandbuches. Geburtshilfe und Gynäkologie 2019

» „Über jedem guten Buche muss das Gesicht des Lesers von Zeit zu Zeit hell werden.“
Zitat von Christian Morgenstern

Nach zwei erschienen und verkauften Ausgaben unseres Therapiehandbuches Geburtshilfe und Gynäkologie fragten wir uns, ob eine dritte Auflage heute noch gerechtfertigt sei, d. h. es bewegte uns die Frage, ob Bücher im Allgemeinen und Lehrbücher im Besonderen noch gefragt sind und gelesen werden. In der Tat wurden Bedenken vorgebracht, wie ‚Heute haben wir das Internet, aus dem wir alle Leitlinien und Stellungnahme ‚herunter laden‘ können‘ und ‚Ich habe keine Zeit zum Lesen und erst recht nicht zum Schreiben‘. Ermutigt wurden wir von Lesern der bisher erschienenen Ausgaben, die uns bestätigten, wie hilfreich unser Therapiehandbuch bei der Vorbereitung auf die Facharztprüfung war, und dass selbst bei Stromausfall oder fehlendem Zugang zum Internet unser Therapiehandbuch eine große Hilfe darstellt.

Sechs Jahre nach Erscheinen der zweiten und 12 Jahre nach der ersten Auflage im Jahre 2007 erscheint 2019 das Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe zum dritten Mal. Erfreulich, dass viele Autoren der ersten Auflage dem Projekt treu geblieben sind. Erfreulich, daß einige junge, engagierte Autoren das Konzept unseres Therapiehandbuches weiter entwickeln. Erfreulich, dass die Leser unser gemeinsames Werk weiterhin wertschätzen.

Alle in diesem Buch beschriebenen Therapieformen fußen auf wissenschaftlichen Publikationen und den Prinzipien einer evidenzbasierten Medizin. Eine Berichterstattung, die ohne Evidenzgrundlage Hoffnungen bei Betroffenen weckt, ist aus unserer Sicht kritisch zu bewerten und entspricht nicht den von deutschen Fachgesellschaften wie DKG, AGO, DGGG und den Herausgebern dieses Buches vertretenen Grundsätzen einer medizinisch – ethischen Verantwortung!

Wir danken allen Koautoren für die Sorgfalt bei der Arbeit an ihrem Kapitel.

Wir danken Frau Ina Conrad und Frau Dr. Sabine Hoeschele vom Springer – Verlag Heidelberg für die Geduld und die Unterstützung bei der Fertigstellung des vorliegenden Buches.

Von Cicero wurde der Satz überliefert:

» „Ein Raum ohne Bücher ist wie ein Körper ohne Seele.“

Überträgt man dieses Zitat auf die klinische Situation unserer Tage bedeutet dies für das moderne Krankenhaus:

» Eine Klinik ohne Bibliothek ist wie ein Körper ohne Geist.

Möge dieses Buch, Gesicht und Geist des Lesers erhellen!

Für die Herausgeber

Prof. Dr. Jürgen Wacker

Vorwort zur 2. Auflage

Praxisorientierte Lehrbücher, zumal wenn sie evidenzbasiertes Wissen vermitteln, bedürfen in regelmäßigen Intervallen Überarbeitungen, Vervollständigungen und Ergänzungen.

Kaum ein Fach in der Medizin ist dank seiner faszinierend breitgefächerten, das gesamte Leben überspannenden Anlage einem so vielfältigen Neuzugang von Wissen und Erfahrungen unterworfen wie die Gynäkologie und Geburtshilfe. In vielen Fällen gelingt es nur mit Hilfe evidenzbasierter Methodiken, qualifizierte und praxisgerechte Empfehlungen im diagnostischen und therapeutischen Bereich zu erarbeiten, was bei zunehmend kostenintensiver Medizin bei gleichzeitig immer knapper werdenden Mitteln ein zentrales Anliegen der Gesundheitsökonomie geworden ist.

Alle Kapitel des vorliegenden Therapiehandbuchs Gynäkologie und Geburtshilfe wurden diesen Forderungen entsprechend für die zweite Auflage komplett überarbeitet und weitere wichtige Themen neu hinzugenommen.

Die Herausgeber und Autoren hoffen, dieser Aufgabe gerecht geworden zu sein und zur Verbesserung der Versorgung der sich uns anvertrauenden Frauen beigetragen zu haben.

Der Dank der Herausgeber gilt allen Autoren für ihre qualifizierte Mithilfe beim Gelingen dieses Buches und im Besonderen dem Springer-Verlag für seine freundliche und stets hilfreiche Zusammenarbeit.

Für die Herausgeber

Prof. (em.) Dr. Drs. h.c. Gunther Bastert
Heidelberg

Vorwort zur 1. Auflage

Es gibt Leitlinien, Lehrmeinungen und Laptops, und der Arzt in Klinik und Praxis hat immer weniger Zeit zum Lesen. Warum ein neues und warum dieses Therapiehandbuch für Gynäkologie und Geburtshilfe?

Als Mitarbeiter einer Arbeitsgruppe zur Erstellung der Leitlinie für Diagnostik und Therapie bei Bluthochdruck in der Schwangerschaft und als Leser der vielen, in der Regel gut herausgearbeiteten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) finde ich gelegentlich bei der Beantwortung konkreter klinischer Fragen weniger klare Antworten, als die klare Diktion der vorliegenden Leitlinien vermuten lässt. Leitlinien sind Ergebnisse gruppendynamischer Prozesse von Expertenrunden, in deren inhaltlichen Aussagen und einzelnen Formulierungen sich in der Regel jeder Teilnehmer gerne wiederfinden will. Die Sprache von Leitlinien wird zum „Bulletin“ von Expertenrunden, die häufig dem spröden Charme politischer Erklärungen bei Koalitionsvereinbarungen oder Regierungserklärungen entspricht. Danach wage niemand mehr, eine Frage zu stellen, da alles bereits „entschieden“ ist.

Es gehört zu den Eigenheiten von Gesellschaften, und insbesondere von hierarchisch geordneten Gruppen, dass bestimmte Fragen nicht „erlaubt“ sind. Dietrich Schwanitz beschreibt in seinem Buch *Bildung – alles, was man wissen muß*:

» Blicken wir indes auf die soziale Wirklichkeit, stellen wir fest, dass Bildung nicht nur ein Ideal, ein Prozeß und ein Zustand, sondern auch ein soziales Spiel ist. Das Ziel dieses Spieles ist einfach: gebildet zu erscheinen. Dieses Bildungsspiel ist ein „Unterstellungsspiel“! Im geselligen Verkehr unterstellt jeder dem anderen, dass er gebildet ist, und der andere unterstellt, dass ihm das unterstellt wird.

Es traut sich keiner mehr, wahrheitsgemäß zu antworten oder sein „Nichtwissen“ zu bekennen!

Vor diesem Hintergrund stellt die „Evidenzbasierte Medizin (EbM)“ eine Abkehr von der bisherigen autoritär gesteuerten Medizin dar. Nach Günther Jonitz sind durch den konsequenten Bezug auf wissenschaftliche Erkenntnisse Fehlsteuerungen durch einzelne Personen erschwert. Durch den klaren Bezug auf patientenbezogene Ergebnisse wird die Humanität und Ethik im Gesundheitswesen gestärkt und die Glaubwürdigkeit von Arzt und Wissenschaft erhöht.

Im vorliegenden Therapiehandbuch für Gynäkologie und Geburtshilfe finden sich einige Autoren wieder, die bereits an dem Buch *Obstetrics unplugged – Manual for conditions of limited resources* mitgearbeitet haben. EbM heißt für uns Ärzte nicht nur, auf unnötige und unwirksame Behandlungen zu verzichten, sondern auch das Recht einzufordern, jede Patientin so zu behandeln, wie es nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft erforderlich ist! EbM gilt nicht nur für die Patientinnen in Europa, sondern gerade auch für die Patientinnen in den armen Ländern, die sonst Gefahr laufen, immer schlechter medizinisch versorgt zu werden!

Die Fertigstellung dieses Buches wäre ohne die Vorarbeiten an *Geburtshilfe unter einfachen Bedingungen* und *Obstetrics unplugged* nicht möglich gewesen. Wir danken den Mitarbeitern des Springer-Verlages, insbesondere Frau Dr. Sabine Höschele und Frau Wirsig-Wolf für Ihre professionelle und permanente Unterstützung. Wir danken insbesondere Herrn Prof. Dr. U.B. Hoyme und Herrn Dr. T. Vollmer, die kurzfristig für andere Autoren ein Kapitel übernahmen. Ich danke im Namen der Herausgeber allen Koautoren und insbesondere den Mitarbeitern der Bruchsaler Frauenklinik, die eine Leistung erbracht haben, die weit über dem steht, was man gewöhnlich von klinisch tätigen Ärzten aufgrund ihres Zeitmangels erwarten kann. Das Buch möge eine Brücke schlagen zwischen Kliniken der Maximal- und der Grund- und Regelversorgung.

Der Mitbegründer der EbM Sackett stellte nach Günther Jonitz 4 Grundanforderungen an den EbM-praktizierenden Arzt:

- Die Beherrschung der primären ärztlichen Tugenden: Anamnese und klinische Untersuchung
- Die Bereitschaft, ein Leben lang selbstständig zu lernen
- Die Bewahrung der ärztlichen Demut
- Die Begeisterung, aber auch Respektlosigkeit, an diese Art der Medizin heranzugehen

Wir freuen uns auf die Diskussionen mit den Lesern dieses Buches und sehen uns eher als demütig Lernende, denen allerdings daran liegt, die Begeisterung in unser Fach Gynäkologie und Geburtshilfe hineinzutragen.

Für die Herausgeber

Jürgen Wacker

Im Frühjahr 2007

Inhaltsverzeichnis

I Allgemeine Grundlagen

- 1 **Qualität in der Frauenheilkunde – Leitlinien, Qualitätsindikatoren, Zertifizierung** 3
Matthias W. Beckmann und Tobias Brodtkorb
- 2 **Evidenzbasierte Risikokommunikation in der Gynäkologie und Geburtshilfe** 17
Jana Hinneburg und Christin Ellermann
- 3 **Leitlinien in der Gynäkologie und Geburtshilfe** 27
Rosemarie Burian

II Vorsorge und Früherkennung in der Schwangerschaft

- 4 **Schwangerenvorsorge** 43
Wolfgang Heyl und Jürgen Wacker
- 5 **Intrauterine und perinatale Infektionen** 63
Hannes Hudalla, Christina Gesell und Johannes Pöschl

III Therapie in der Geburtshilfe

- 6 **Rezidivierende Spontanaborte** 87
Kilian Vomstein
- 7 **Extrauterin gravidität** 103
Martin Sillem
- 8 **Hyperemesis gravidarum** 109
Anja Holler
- 9 **Präeklampsie und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen** 115
Jürgen Wacker
- 10 **HELLP-Syndrom** 137
Jürgen Wacker
- 11 **Diabetes mellitus in der Schwangerschaft** 147
Thomas Vollmer und Claudia Poppe

12	Frühgeburt und Amnioninfektionssyndrom	163
	<i>Elisabeth von Tucher und Wolfgang Henrich</i>	
13	Diagnostik, Management und Prävention der Schulterdystokie	193
	<i>Marietta Siegele</i>	
14	Beckenendlage	201
	<i>Ute Felten und Anke Reitter</i>	
15	Misgav-Ladach-Section („Der sanfte Kaiserschnitt“)	215
	<i>Michael Stark und Jürgen Wacker</i>	
16	Vaginal-operative Eingriffe	233
	<i>Jürgen Wacker</i>	
17	Postpartale Hämorrhagie – PPH	243
	<i>Christina Welker</i>	

IV Therapie in der Gynäkologie

18	Chronischer Unterbauchschmerz	251
	<i>Friederike Siedentopf</i>	
19	Uterus myomatosus	267
	<i>Martin Sillem</i>	
20	Endometriose	275
	<i>Martin Sillem</i>	
21	Ovarialzyste	283
	<i>Eva J. Kantelhardt und Nancy Papendick</i>	
22	Salpingitis und assoziierte Komplikationen	289
	<i>Werner Mendling und Udo B. Hoyme</i>	
23	Behandlung der Sterilität	295
	<i>Kilian Vomstein</i>	
24	Harninkontinenz – Diagnostik und Therapie	307
	<i>Angelika Barth</i>	
25	Infektionen von Vagina und Zervix	319
	<i>Werner Mendling</i>	

26	Harnwegsinfektionen	333
	<i>Michael Kiworr</i>	
27	Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Therapie	347
	<i>Olaf Ortmann</i>	
 V Früherkennung in der gynäkologischen Onkologie		
28	Früherkennung des Mammakarzinoms	363
	<i>Hans Junkermann</i>	
29	Früherkennung des Zervixkarzinoms	375
	<i>Lena Gabriel und Erich-Franz Solomayer</i>	
 VI Therapie in der gynäkologischen Onkologie		
30	Maligne Tumoren der Mamma	385
	<i>Kristina Ernst, Visnja Fink, Jens Huober, Inga Bekes, Elena Leinert, Brigitte Rack und Wolfgang Janni</i>	
31	Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms	403
	<i>Marie Tzschaschel und Jens Huober</i>	
32	Mammakarzinomrezidiv und metastasiertes Mammakarzinom	421
	<i>Eva J. Kantelhardt, Martina Vetter und Hans-Georg Strauß</i>	
33	Maligne Tumoren des Ovars	439
	<i>Barbara Schmalfeldt</i>	
34	Endometriumkarzinom	455
	<i>M. Eichbaum</i>	
35	Zervixkarzinom	467
	<i>Lena Gabriel und Erich-Franz Solomayer</i>	
36	Vulvakarzinom	477
	<i>Peer Hantschmann</i>	
37	Komplementärmedizinische Maßnahmen in der gynäkologischen Onkologie	489
	<i>Hartmut Henß</i>	

VII Notfalltherapie

38 **Notfalltherapie in Gynäkologie und Geburtshilfe** 503
 Hans-Joachim Strittmatter, Elionor Roma Mas und Dieter Täubert

39 **Arzneimittel und ihre Dosierung bei gynäkologischen
 Notfallsituationen** 521
 Alexey Zaichik

Serviceteil
 Stichwortverzeichnis 529

Herausgeber- und Autorenverzeichnis

Über die Herausgeber



Prof. Dr. Jürgen Wacker

ist seit 1999 Ärztlicher Direktor der Frauenklinik Bruchsal (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg). Seit seiner Promotion am Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg über das Thema ‚Biologische Auswirkungen nach aktiver Immunisierung mit Nebennierensteroiden und ACTH‘ beschäftigt er sich mit Möglichkeiten neuer Therapieformen. Während seiner zweijährigen Tätigkeit als verantwortlicher Arzt in einem Regionalkrankenhaus in Westafrika wurde er mit der rationalen Therapie unter den Bedingungen verminderter Ressourcen konfrontiert. Auf Grundlage dieser Erfahrungen entstanden die Lehrbücher ‚Geburtshilfe unter einfachen Bedingungen‘ und ‚Obstetrics unplugged‘. Grundlage seiner Habilitationsschrift ‚Aktuelle Aspekte der antihypertensiven Therapie bei Schwangeren mit schwerer Hypertonie‘ waren Vergleichsstudien zwischen dem bisher eingesetzten Antihypertensivum und neuen, besser verträglichen Medikamenten. In der neuen Leitlinie mit der AWMF-Registernummer 015/018 ‚Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie‘ vom März 2019 wurden die 2006 publizierten Ergebnisse zitiert und bei dem Ranking der vorgeschlagenen Antihypertensiva bei Vorliegen einer schweren Präeklampsie berücksichtigt. Aufgrund der Beschäftigung mit den Möglichkeiten einer rationalen Therapie in armen und reichen Ländern und aus Interesse an den Methoden einer Evidenz basierten Medizin entstand die Idee, zusammen mit Experten anderer Fachgebiete ein Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe zu schreiben.



Prof. Dr. Martin Sillem

ist als operativ tätiger Gynäkologe seit 2013 in Mannheim in der Praxisklinik am Rosengarten niedergelassen. Er führt die Zusatzbezeichnungen Gynäkologische Onkologie sowie Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, die AGE-Qualifikation MIC II und ist Senior Mamma-Operator (DKG).

Nach dem Medizinstudium in Mainz, Freiburg und London absolvierte er seine Facharztausbildung in Göttingen, Aschaffenburg und Heidelberg, wo er sich auch habilitierte. 1993/94 war er als Stipendiat der DFG am Jones Institute of Reproductive Medicine in Norfolk/Virginia (USA) tätig. Vor seiner Niederlassung war er fast 10 Jahre lang Chefarzt in zwei Krankenhäusern der Regelversorgung.

Prof. Sillem's klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte sind die Endometriose, die Kontrazeption und die minimal invasive Chirurgie. Seit 2017 ist er Vorstandsvorsitzender der Stiftung Endometrioseforschung.

► www.praxisklinik-am-rosengarten.de
msillem@praxisklinik-am-rosengarten.de



Prof. Dr. Dr. h.c. Gunther Bastert

emeritierter Ordinarius der Univ.-Frauenklinik Heidelberg, beschäftigte sich wissenschaftlich hauptsächlich mit der Erkennung und Behandlung gynäkologischer Malignome, insbesondere mit dem Mammakarzinom. Zusammen mit seinem Lehrer H. Schmidt-Matthiesen gab er mehrere Ausgaben des Buches Gynäkologische Onkologie heraus.



Professor Dr. med. Matthias W. Beckmann

1979–1986 Humanmedizin-Studium in Freiburg (D), Brüssel (B), New York (USA), Durban (SA), Strasbourg (F). 1988 Diplom für Tropical Medicine and Public Health, Basel (CH). 1989–1991 Postdoctoral Research: Sandoz, Basel (CH) und Reproductive Endocrinology and Infertility, Experimentelle Onkologie, Chicago (USA). 1991–1994 Wissenschaftlicher Angestellter in Frankfurt a. M. (D) und Düsseldorf (D). 1994–2001 Oberarzt bzw. Leitender Oberarzt an der Universität Düsseldorf (D). 2001 Professor (C4) für Frauenheilkunde an der Universität Erlangen (D). Seit 2002 Wissenschaftlicher Leiter des Instituts für Frauengesundheit GmbH (IFG GmbH) Erlangen. Seit 2006 Vorstandsvorsitzender des Tumorzentrums Erlangen-Nürnberg. Seit 2010 Direktor des Comprehensive Cancer Center Erlangen-Europäische Metropolregion Nürnberg (CCC ER-EMN). Weiterbildungen/Schwerpunkte: Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Spezielle Operative Gynäkologie, Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin, Gynäkologische Onkologie, Medikamentöse Tumorthherapie.

Autorenverzeichnis

Dr. med. Angelika Barth

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Fürst Stirum Klinik, Bruchsal, Deutschland
E-Mail: Angelika.Barth@rkh-kliniken.de

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Frauenklinik, Universitätsklinikum,
Erlangen, Deutschland
E-Mail: fk-direktion@uk-erlangen.de

Dr. Inga Bekes

Universitätsfrauenklinik, Ulm, Deutschland
E-Mail: Inga.Bekes@uniklinik-ulm.de

Dr. med. Tobias Brodkorb

Frauenklinik, Universitätsklinikum,
Erlangen, Deutschland
E-Mail: tobias.brodkorb@uk-erlangen.de

Dr. med. Rosemarie Burian

Universitätsfrauenklinik, Basel, Schweiz
E-Mail: rosemarie.burian@usb.ch

Prof. Dr. med. M. Eichbaum

Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische
Onkologie, Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken,
Wiesbaden, Deutschland
E-Mail: michael.eichbaum@helios-gesundheit.de

Christin Ellermann

Harding-Zentrum für Risikokompetenz,
Max-Planck-Institut für Bildungsforschung,
Berlin, Deutschland
E-Mail: ellermann@mpib-berlin.mpg.de

Dr. Kristina Ernst

Universitätsfrauenklinik, Ulm, Deutschland
E-Mail: Kristina.Ernst@uniklinik-ulm.de

Dr. Ute Felten

Klinik für Frauenklinik und Geburtshilfe, Fürst
Stirum Klinik, Bruchsal, Deutschland
E-Mail: Ute.Felten@rkh-kliniken.de

Dr. Visnja Fink

Universitätsfrauenklinik, Ulm,
Deutschland
E-Mail: visnja.fink@uniklinik-ulm.de

Lena Gabriel

Klinik für Gynäkologie, Geburtshilfe und
Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum
des Saarlandes, Homburg, Deutschland
E-Mail: Lena.Gabriel@uks.eu

Dr. med. Christina Gesell

Klinik für Neonatologie Zentrum für Kinder-
und Jugendmedizin, Universitätsklinikum,
Heidelberg, Deutschland
E-Mail: christina.gesell@med.uni-heidelberg.de

Dr. med. Peer Hantschmann

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Kreiskliniken Altötting-Burghausen,
Altötting, Deutschland
E-Mail: p.hantschmann@krk-aoe.de

Prof. Dr. med. Wolfgang Henrich

Klinik für Geburtsmedizin, Charité
Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland
E-Mail: Wolfgang.henrich@charite.de

Dr. med. Hartmut Henß

Freiburg, Deutschland
E-Mail: hartmut.henss@arcor.de

Prof. Dr. med. Wolfgang Heyl

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Klinikum, Ludwigsburg, Deutschland
E-Mail: Wolfgang.Heyl@rkh-kliniken.de

Jana Hinneburg

Institut für Gesundheits- und
Pfle gewissenschaft, Martin-Luther-
Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale),
Deutschland
E-Mail: jana.hinneburg@googlemail.com

Dr. med. Anja Holler

Bruchsal, Deutschland

E-Mail: info@die-frauenarztpraxis.com

Univ. Prof. Dr. med. habil. Prof. Dr. h.c.

Udo B. Hoyme

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Ilm-Kreis-Kliniken Arnstadt-Ilmenau gGmbH,
Arnstadt, Deutschland

E-Mail: Udo.Hoyme@ilm-kreis-kliniken.de

Dr. med. Hannes Hudalla

Klinik für Neonatologie Zentrum für Kinder-
und Jugendmedizin, Universitätsklinikum,
Heidelberg, Deutschland

E-Mail: Hannes.Hudalla@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. Jens Huober

Frauenklinik, Universitätsklinikum,
Ulm, Deutschland

E-Mail: jens.huober@uniklinik-ulm.de

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Janni

Frauenklinik, Universitätsklinikum,
Ulm, Deutschland

E-Mail: wolfgang.janni@uniklinik-ulm.de

Dr. med. Hans Junkermann

Sektion Senologie, Universitätsfrauenklinik,
Heidelberg, Deutschland

E-Mail: hansjunkermann@gmail.com

Dr. Eva J. Kantelhardt

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie,
Universitätsklinikum, Halle (Saale),
Deutschland

E-Mail: eva.kantelhardt@uk-halle.de

Dr. med. Michael Kiworr

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Fürst Stirum Klinik, Bruchsal, Deutschland

E-Mail: Michael.Kiworr@rkh-kliniken.de

Dr. med. Elena Leinert

Frauenklinik, Universitätsklinikum,
Ulm, Deutschland

E-Mail: elena.leinert@uniklinik-ulm.de

Elionor Roma Mas

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Rems-Murr-Klinikum, Winnenden,
Deutschland

E-Mail: elionor.roma-mas@rems-murr-kliniken.de

Prof. Dr. Werner Mendling

Deutsches Zentrum für Infektionen in
Gynäkologie und Geburtshilfe, Helios
Universitätsklinikum Wuppertal –
Universität Witten/Herdecke, Wuppertal,
Deutschland

E-Mail: w.mendling@t-online.dp

Prof. Dr. Olaf Ortmann

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Caritas-Krankenhaus St. Josef, Regensburg,
Deutschland

E-Mail: oortmann@caritasstjosef.de

Dr. med. Nancy Papendick

Poliklinik für Gynäkologie, Klinik und
Poliklinik für Gynäkologie, Halle (Saale),
Deutschland

E-Mail: nancy.papendick@uk-halle.de

Dr. med. Claudia Poppe

Schwerpunktpraxis für Diabetologie,
Bruchsal, Deutschland

E-Mail: info@kunstmann-poppe.de

Prof. Dr. med. Dipl. chem. Johannes Pöschl

Klinik für Neonatologie Zentrum für Kinder-
und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum, Heidelberg,
Deutschland

E-Mail: Johannes.poeschl@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Brigitte Rack

Frauenklinik, Universitätsklinikum, Ulm,
Deutschland

E-Mail: brigitte.rack@uniklinik-ulm.de

Dr. med. Anke Reitter

Geburtshilfe und Pränatalmedizin,
Krankenhaus Sachsenhausen,
Frankfurt am Main,
Deutschland

E-Mail: areitter@khs-ffm.de

Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie,
Universitätsklinikum, Hamburg, Deutschland

E-Mail: b.schmalfeldt@uke.de

PD Dr. med. Friederike Siedentopf

Berlin, Deutschland

E-Mail: Friederike.Siedentopf@gmx.de

Marietta Siegele

Östringen, Deutschland

E-Mail: marietta.siegele@gmx.de

Prof. Dr. med. Martin Sillem

Praxisklinik am Rosengarten, Mannheim,
Deutschland

E-Mail: msillem@praxisklinik-am-rosengarten.de

Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer

Homburg, Deutschland

E-Mail: erich.solomayer@uks.eu

Prof. Dr. Michael Stark

The New European Surgical Academy
(NESA), Berlin,
Deutschland

E-Mail: mstark@nesacademy.org

Dr. med. Hans-Georg Strauß

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie,
Universitätsklinikum, Halle (Saale),
Deutschland

E-Mail: hans.strauss@uk-halle.de

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Strittmatter

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Rems-Murr-Klinikum, Winnenden,
Deutschland

E-Mail: hans-joachim.strittmatter@rems-murr-kliniken.de

Dr. med. Dieter Täubert

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Rems-Murr-Klinikum, Winnenden,
Deutschland

E-Mail: dieter.taeubert@rems-murr-kliniken.de

Marie Tzschaschel

Frauenklinik, Universitätsklinikum, Ulm,
Deutschland

E-Mail: Marie.Tzschaschel@uniklinik-ulm.de

Dr. rer. nat. Martina Vetter

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie,
Universitätsklinikum, Halle (Saale),
Deutschland

E-Mail: martina.vetter@uk-halle.de

Thomas Vollmer

Schwerpunktpraxis für Gefäßmedizin,
Bruchsal, Deutschland

E-Mail: info@angiologie-bruchsal.de

Dr. Kilian Vomstein

Gynäkologische Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin,
Universitätsfrauenklinik,
Innsbruck, Österreich

E-Mail: kilian.vomstein@tirol-kliniken.at

Dr. med. Elisabeth von Tucher

Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin,
Praxis für Pränatale Diagnostik Berlin
Lichtenberg, Berlin, Deutschland

E-Mail: elisabeth.tucher@gmail.com

Prof. Dr. med. Jürgen Wacker

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Fürst Stirum Klinik, Bruchsal, Deutschland

E-Mail: Juergen.Wacker@rkh-kliniken.de

Dr. med. Christina Welker

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Fürst Stirum Klinik, Bruchsal, Deutschland

E-Mail: Christina.Welker@rkh-kliniken.de

Alexey Zaichik

Zentralapotheke der Kliniken des
Landkreises Karlsruhe gGmbH, Fürst Stirum
Klinik, Bruchsal, Deutschland

E-Mail: alexey.zaichik@rkh-kliniken.de

Abkürzungen

5-FU	5-Fluorouracil	ASRM	American Society for Reproductive Medicine
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate	AUC	„area under the curve“ (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)
AC	Anthrazyklin	AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists	ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (Berlin)
ADA	American Diabetes Association	AZT	Azidothymidin
AFP	α -Fetoprotein	BB	Blutbild
Ag	Antigen	BEL	Beckenendlage
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.	BEP	Bleomycin + Etoposid + Cisplatin (Chemotherapieschema)
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation in Europe	BET	brusterhaltende Therapie
AI	„aromatase inhibitor“ (Aromatasehemmer)	BGA	Blutgasanalyse
AIS	Adenocarcinoma in situ oder Amnioninfektionssyndrom (je nach Zusammenhang)	BIP	biparietaler Durchmesser
Ak	Antikörper	BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System of the American College of Radiology (ACR)
ALD	„axilla lymph node dissection“ (Axillalymphknotendissektion)	BOT	Borderline-Tumor
AMH	Anti-Müller-Hormon	BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung
AML	akute myeloische Leukämie	BR	Brustrekonstruktion
AP	alkalische Phosphatase oder Antibiotikaprophylaxe (je nach Zusammenhang)	cAMP	„cyclic adenosine monophosphate“
APC	aktiviertes Protein C	CCCMAC	Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration
APL	Antiphospholipidantikörper	CD-4	„cluster of differentiation 4“
APS	Antiphospholipidsyndrom	CDC	U.S. Centers for Disease Control and Prevention
aPTT	„activated partial thromboplastin time“ (aktivierte Prothrombinzeit)	CEBM	Centre for Evidence-based Medicine (Oxford)
ART	assistierte Reproduktion (stechniken)	CEE	konjugiertes equines Östrogen
ASA	American Society of Anesthesiologists	CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
ASCO	American Society of Clinical Oncology		

cGMP	„cyclic guanosine mono-phosphate“ (zyklisches Guanosinmonophosphat)	DIN	duktale intraepitheliale Neoplasien (DIN)
CIN	„cervical intraepithelial neoplasia“ (zervikale intraepitheliale Neoplasie)	DIP	Dezeleration intra partu
CMF	Cyclophosphamid + Methotrexat + 5-Fluorouracil (Chemotherapieschema)	DIV	„desquamative inflammatory vaginitis“ (Kolpitis plasma-cellularis)
CMV	Zytomegalievirus	DNA	„deoxyribonucleic acid“ (Desoxyribonukleinsäure)
COX	Zyklooxygenase	DPP	Diabetes Prevention Program
CR	„complete remission“ (Komplettremission)	EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group
CRH	„corticotropin releasing hormone“	EbHC	evidenzbasierte Gesundheitsversorgung
CRP	C-reaktives Protein	EbM	evidenzbasierte Medizin
CTG	Kardiotokographie	EC	Epirubicin + Cyclophosphamid (Chemotherapieschema)
CUSA	„cavitational ultrasonic surgical aspiration“	ECC	endozervikale Kürettage
DCUS	duktales Carcinoma in situ	EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft	E-E-Zeit	Zeitraum zwischen Entscheidung zur Schnittenbindung und Entwicklung des Kindes
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin	EIC	endometriales intraepitheliales Karzinom
DELBI	Deutsches Leitlinien-Bewertungs-Instrument	EK	Erythrozytenkonzentrat
DFS	„disease free survival“ (erkrankungsfreies Überleben)	ELISA	„enzyme-linked immunosorbent assay“
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	EMEA	European Medicines Agency
DGPFG	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe	EPH	„edema, proteinuria, hypertension“ – Präeklampsie
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie	ER	Östrogenrezeptor
DGPM	Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin	ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
DGSS	Deutsche Schmerzgesellschaft	ESMO	European Society for Medical Oncology
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat	EUG	Extrauterin gravidität
DIG/DIC	disseminierte intravasale Gerinnungsstörung	FAC	5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (Chemotherapieschema)
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information	FDA	Food and Drug Administration (USA)
		FEC	5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (Chemotherapieschema)

Abkürzungen

fFN	fetales Fibronectin	HCII-Assay	„hybrid capture II assay“
FFP	„fresh frozen plasma“ (gefrorenes Frischplasma)	HCV	Hepatitis-C-Virus
FHF	fetale Herzfrequenz	HER2	„human epidermal growth factor receptor 2“
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics (früher „Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique“; Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe)	HERS	Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study
		HES	Hydroxyethylstärke
		HHT	Hämagglutinationshemmtest
		HIV	„human immunodeficiency virus“ (humanes Immundefizienzvirus)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung	HLA	„human leucocyte antigen“ (humanes Leukozytenantigen)
FNA	Feinnadelpunktion		
FSH	follikelstimulierendes Hormon	HMG	humanes Menopausen gonadotropin
FTMV	früher totaler Muttermundverschluss	HNPCC	„hereditary non-polyposis colorectal cancer“ (Lynch-Syndrom)
FW	Fruchtwasser		
GA	Gestationsalter	HPA-Achse	„hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis“ (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse)
GABA	γ -Aminobuttersäure		
GAD	„glutamic acid decarboxylase“	HPL	humanes plazentares Laktogen
GBS	Streptokokken der Gruppe B	HPV	humanes Papillomavirus
GDM	Gestationsdiabetes	HR	„high risk“
GFR	glomeruläre Filtrationsrate	HRT	„hormone replacement therapy“ (Hormonersatztherapie)
GKFP	gesetzliches Krebsfrüherkennungsprogramm	HSG	Hysterosalpingographie
GNPI	Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin	HSK	Hysteroskopie
GnRH	„gonadotropin releasing hormone“	HSV	Herpes-simplex-Virus
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	HTA	Health Technology Assessment
		HWZ	Halbwertszeit
HAPO-Studie	Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome	HyCoSy	Hysterosalpingoultrasonographie
Hb	Hämoglobin	ICA	„islet-cell antibody“ (Inselzellantikörper)
HbA_{1c}	Glykohämoglobin	ICIQ-SF	International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form
HBeAg	exkretorisches Hepatitis-B-Antigen/Hepatitis-B-Core-Protein	ICSI	„intracytoplasmic sperm injection“ (intrazytoplasmatische Spermieninjektion)
HBsAg	Hepatitis B „surface“-Antigen“ (Oberflächenprotein)		
HBV	Hepatitis-B-Virus	Ig	Immunglobulin
HCG	humanes Choriongonadotropin		

IGFBP-1	„insulin-like growth factor-binding protein-1“	LOD	„laparoscopic ovarian drilling“ (laparoskopisch durchgeführte Ovarstichelung)
IHC	Immunhistochemie	LOE	„level of evidence“
INH	„isonicotinic acid hydracide“ (Isoniazid)	LRH	laparoskopische totale radikale Hysterektomie
INR	International Normalized Ratio	LRI	Lungenreifeinduktion
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	LSK	Laparoskopie
ISAGA	Immunosorbent-Agglutination-Assay	LUNA	„laparoscopic utero-sacral/uterine nerve ablation“ (uterosakrale Nervenablation)
ISSVD	International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases	LVI	lymphovaskuläre Invasion oder peritumorale lymphovaskuläre Invasion (je nach Zusammenhang)
ITT	„intention to treat“	MAP	„mean arterial pressure“ (arterieller Mitteldruck)
IUD	„intrauterine device“ (Intrauterinpeppar)	MBU	Mikroblutuntersuchung
IUI	intrauterine Insemination(sbehandlung)	MCP	Metoclopramid
IUP	Intrauterinpeppar	MESA	„microsurgical epididymal sperm aspiration“ (Aspiration von Spermien aus der Epididymis)
IUS	intrauterines System	MeSH	„medical subject headings“
IVF	In-vitro-Fertilisation	MMP	Matrix-Metalloproteinase
KBR	Komplementbindungsreaktion	MODY	„maturity-onset diabetes of the young“
KHK	koronare Herzerkrankung	MPA	Medroxyprogesteronacetat
KI	Konfidenzintervall	MRM	modifiziert radikale Mastektomie
KOH	Kalilauge	MRS	Menopause Rating Scale
LANN	laparoskopische Neuronavigation	MRSA	multiresistenter Staphylococcus aureus
LASH	laparoskopisch assistierte suprazervikale Hysterektomie	MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ	MWS	Million Women Study
LDH	Laktatdehydrogenase	NAAT	Nukleinsäureamplifikationstest
LEER	lateral erweiterte endopelvine Resektion (der Zervix)	NAC	„nipple areola complex“ (Nippel-Areola-Komplex)
LH	luteinisierendes Hormon	NAMS	North American Menopause Society
LK	Lymphknoten	NCCN	National Comprehensive Cancer Network (USA)
LL	Leitlinie		
LNE	„lymph node excision“ (Lymphknotenexzision)		
LNG-IUS	levonorgestrelbeschichtetes intrauterines System		

Abkürzungen

NIDEP	nosokomiale Infektionen an deutschen Krankenhäusern	PDA	(Polymerasekettenreaktion) Periduralanästhesie
NK-Zellen	Natural-killer-Zellen	PE	Probeexzision
NNT	„number needed to treat“	PEI	Cisplatin + Etoposid + Ifosfamid (Chemotherapieschema)
NOS	„natural orifice surgery“ (chirurgischer Zugang über natürliche Körperöffnungen)	PGD	„preimplantation genetic diagnosis“
NPH	Neutral-Protamin Hagedorn (Verzögerungsinsulin; auch als Langzeit-, Intermediär- oder Basalinsulin bezeichnet)	PgR	Progesteronrezeptor
NRTI	„nucleoside reverse transcriptase inhibitor (nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren)	phIGFBP-1	phosphoryliertes „insulin-like growth factor-binding protein-1“
NSAID	„non-steroidal anti-inflammatory drugs“ (nichtsteroidale Antiphlogistika)	PI/r	Ritonavir-geboosterter Proteaseinhibitor
NSM	„nipple sparing mastectomy“	PICO-Regel	Angaben zu Patient, experimenteller Intervention, Vergleichsintervention („comparison“) und Endpunkt („outcome“)
NSP	„nipple sparing procedure“	PID	„pelvic inflammatory disease“ oder Präimplantationsdiagnostik (je nach Zusammenhang)
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie	PIH	„pregnancy-induced hypertension“ (schwangerschaftsinduzierte Hypertonie)
NVP	Nevirapin	PN	Pronukleusstadium
OAT	Oligoasthenoteratozoospermie	PNS	Stimulation peripherer Nerven
OBT	Oxytocinbelastungstest	PPH	postpartale Hämorrhagie
ODPT	The Oxford Database of Perinatal Trials	PPROM	„preterm prelabour rupture of membranes“ (früher vorzeitiger Blasensprung)
OGTT	oraler Glukosetoleranztest	PR	„partial remission“ (partielle Remission) bzw. Progesteronrezeptor (je nach Zusammenhang)
OHSS	ovarielles Überstimulationssyndrom	PROM	„preterm rupture of membranes“ (vorzeitiger Blasensprung)
OR	Odd's Ratio	PT	Prothrombinzeit
OS	„overall survival“ (Gesamt-überleben)	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
PAMG-1	plazentares α -Mikroglobulin-1	RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (UK)
PAP-Abstrich	Abstrich nach Papanicolaou		
PCOS	polyzystisches Ovarsyndrom		
pCR	(histo)pathologischen Komplettremission		
PCR	„polymerase chain reaction“		

RCT	Radiochemotherapie oder randomisierte kontrollierte Studie (je nach Zusammenhang)	STIKO	Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut
RT-PCR	„reverse transcription polymerase chain reaction“	TAC	Taxane + Anthrazykline + Cyclophosphamid (Chemotherapieschema)
r-FSH	rekombinantes follikelstimulierendes Hormon	TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
r-LH	rekombinantes luteinisierendes Hormon	TESE	„testicular sperm extraction“ (testikuläre Spermienextraktion)
RNA	„ribonucleic acid“ (Ribonukleinsäure)	Th	T-Helfer-Zelle
RT	Radiotherapie	TMMR	totale mesometriale Resektion (der Zervix)
SERM	„selective estrogen receptor modulator“ (selektiver Östrogenrezeptormodulator)	TMV	totaler Muttermundverschluss
sFlt	„fms-like“ Tyrosinkinase	TNF-α	Tumornekrosefaktor α
SGA	„small for gestational age“	TORCH-Komplex	T – Toxoplasmose, O – „others“ (Virushepatitis, Varizellen, Masern, Mumps, Ringelröteln, infektiöse Mononukleose, Parvovirus, Papillomaviren, Coxsackie-, Ebstein-Barr-Virus, Chlamydia trachomatis, Gonokokken, Borellien, β -hämolisierende Streptokokken), R – Rubella-/Rubivirus (Röteln), C – Cytomegalie (Zytomegalievirus), H – Herpesviren
SHBG	sexualhormonbindendes Globulin	TRIP-Database	„transferring research into praxis“
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	TSH	thyroideastimulierendes Hormon
SIH	schwangerschaftsinduzierte Hypertonie	TVT	„tension free vaginal tape“ (spannungsfreies Vaginalband)
SIL	squamöse intraepitheliale Läsion	TVUS	transvaginaler Ultraschall
SLNE	Sentinel-Lymphonodektomie	UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
SN	„sentinel lymph node“ (Sentinel-Lymphknoten)	US	Ultraschall
SNE	„sentinel lymph node extirpation“ (Exstirpation des Sentinel-Lymphknotens)	VAC	Vincristin + Actinomycin D + Cyclophosphamid (Chemotherapieschema)
SLNB/SNB	Sentinel-Lymphknotenbiopsie	VAS	visuelle Analogskala
SOGC	The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada		
SPRM	selektiver Progesteronrezeptormodulator		
SSM	„skin sparing mastectomy“ (hautsparende Mastektomie).		
SSW	Schwangerschaftswoche		

Abkürzungen

VBAC	„vaginal birth after caesarean“ (vaginale Geburt nach Sectio in der vorangegangenen Schwangerschaft)	VZIG	Varizella-zoster-Immunglobulin
VBS	vorzeitiger Blasensprung	VZV	Varizella-zoster-Virus
VDR	Vitamin-D-Rezeptor	WHI	Women's Health Initiative
VIN	vulväre intraepitheliale Neoplasie	WSA	wiederholter Spontanabort
VLBW	„very-low birthweight“ (<1500 g)	ZDV	Zidovudin
VTE	venöse Thromboembolie	ZNS	zentrales Nervensystem
		ZVD	zentraler Venendruck
		ZVK	zentraler Venenkatheter

Allgemeine Grundlagen

Inhaltsverzeichnis

- Kapitel 1** **Qualität in der Frauenheilkunde – Leitlinien, Qualitätsindikatoren, Zertifizierung – 3**
Matthias W. Beckmann und Tobias Brodkorb
- Kapitel 2** **Evidenzbasierte Risikokommunikation in der Gynäkologie und Geburtshilfe – 17**
Jana Hinneburg und Christin Ellermann
- Kapitel 3** **Leitlinien in der Gynäkologie und Geburtshilfe – 27**
Rosemarie Burian

Qualität in der Frauenheilkunde – Leitlinien, Qualitätsindikatoren, Zertifizierung

Matthias W. Beckmann und Tobias Brodkorb

1.1 Einleitung – 3

1.2 Leitlinien – 3

1.2.1 Methodischer Hintergrund – 3

1.2.2 Entstehung einer Leitlinie – Vom Konzept bis zur Veröffentlichung – 5

1.2.3 Erstellung – 6

1.2.4 Veröffentlichung und Aktualisierung – 6

1.2.5 Anwendbarkeit und rechtlicher Rahmen – 7

1.3 Planungsrelevante Qualitätsindikatoren – 8

1.3.1 Hintergrund: Krankenhausplanung und Qualität – 8

1.3.2 Auftrag des G-BA – 8

1.3.3 Auswahl planungsrelevanter Qualitätsindikatoren nach IQTIG – 9

1.3.4 Umsetzung des Verfahrens – 10

1.3.5 Maßstäbe und Kriterien zur Bewertung der Qualitätsergebnisse – 10

1.4 Zertifizierung – 11

1.4.1 DIN ISO 9001 – 11

1.4.2 Perinatalzentren – 12

1.4.3 Zertifizierung durch die Deutsche Krebsgesellschaft – 13

1.5 Zusammenfassung – 13

Literatur – 14

1.1 Einleitung

Begriffe wie Leitlinien, Zertifizierung, Richtlinien oder Qualitätsindikatoren sind nur einige von vielen, die durch eine zunehmende Strukturierung im Gesundheitswesen unsere tägliche ärztliche Arbeit beeinflussen und in Zukunft weiter beeinflussen werden. Daraus resultiert die Notwendigkeit, sich mit dieser Thematik zu befassen. Dieses Buchkapitel soll einen Überblick geben, wie die Haupteinflussfaktoren in unserem Arbeitsumfeld der Gynäkologie und Geburtshilfe, nämlich Leitlinien, Richtlinien und Zertifizierung, entstehen und sich jeweils unterscheiden. In einem kurzen historischen Rückblick sind wohl die gesetzliche Verankerung der Disease-Management-Programme (DMP) und der Implementierung von Diagnosis Related Groups (DRGs) als Fallpauschalensystem in den Jahren 2001 und 2003 bei den gesetzlichen Krankenkassen als die prägendsten Einschnitte in unser Gesundheitssystem der letzten 20 Jahre zu sehen (Beckmann et al. 2014). In Zukunft wird eine weitere Herausforderung sein, trotz über die Zeit betrachtet konstanter finanzieller Verfügungskraft unseres Gesundheitssystems, ein an Zahl zunehmendes Patientenaufkommen abzufangen und diese Patientinnen nach aktuellem Stand der Wissenschaft kosteneffektiv zu behandeln. In den vergangenen zehn Jahren wurden hier langsam, aber kontinuierlich in Zusammenarbeit von Fachgesellschaft und Politik erste Schritte unternommen. Hierzu zählen die flächendeckende Errichtung von Versorgungszentren, wie z. B. Brust- oder Gynäkologische Krebszentren, Perinatalzentren, Organkrebs- und Onkologische Zentren. Im Entstehungsprozess der Zentren zeigte sich schon, wie wichtig und wie groß der Bedarf solcher spezialisierter Zentren war, um fortwährend die bestehenden ambulanten und stationären Strukturen in standardisierten Verfahren zu optimieren oder zu verschmelzen, mit der Folge der Etablierung einer guten Qualität für Patienten und noch höherer Behandlungssicherheit

für den Arzt. Dies ermöglicht eine sektorübergreifende Versorgung, die durch stetige Strukturmaßnahmen sowie unter Schonung der finanziellen Möglichkeiten die ärztliche Arbeit erleichtern und die Qualität erhöhen soll (Beckmann et al. 2010). Die Strukturmaßnahmen beinhalten unter anderem klare Handlungsempfehlungen und -vorgaben für Ärzte. Diese sind von großer Bedeutung, um eine umfassende medizinische Versorgung weiterhin zu gewährleisten und Ärzten auch bei einem stärkeren Patientenaufkommen bei erhöhter Fallzahl und kürzeren Verweildauern eine schnelle Handlungsorientierung in der alltäglichen Praxis bieten zu können. Wichtige Begriffe sind hier Standards, Leitlinien und Richtlinien, deren genaue Bedeutung und Unterscheidung im Folgenden erläutert werden soll.

1.2 Leitlinien

1.2.1 Methodischer Hintergrund

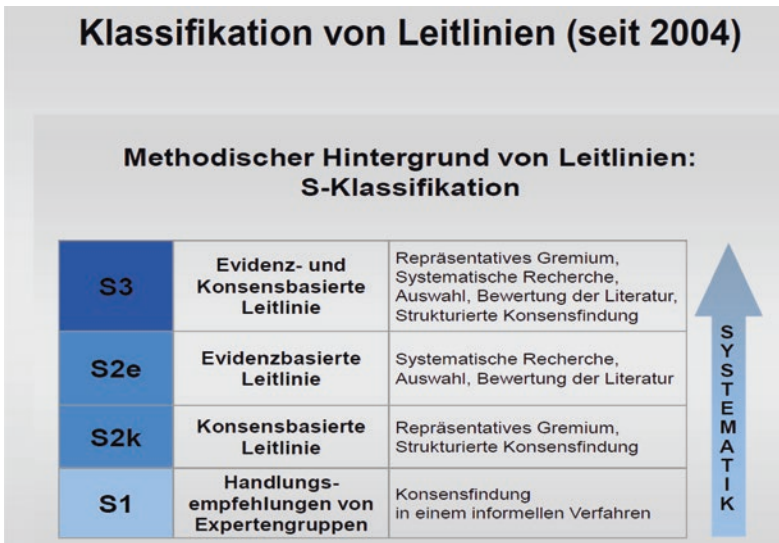
Leitlinien gelten als strukturierte Handlungsempfehlungen zu spezifischen Bereichen in der Medizin für alle Heilberufe (z. B. Ärzte), die bis zu ihrer Publikation einen systematischen Entwicklungsprozess durchlaufen. Leitlinien sollen orientierend sowie unterstützend im Entscheidungsprozess der Themen Prävention, Früherkennung, Screening, Diagnostik, Therapie und beispielsweise Nachsorge für behandelnde Ärzte oder betroffene Patienten/-innen sein, damit Patienten bestmöglichst behandelt werden. Zu beachten ist hierbei, 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 (Kluth 2015). Eine Leitlinie übernimmt nicht die letztendliche Verantwortung über therapeutische oder diagnostische Entscheidungen, diese obliegt laut berufsrechtlichen Grundsätzen dem

Arzt. Leitlinien werden seit dem Jahr 1962 über die AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) publiziert. Seit 2004 gibt es ein dreistufiges Konzept, welche die zu publizierende Leitlinie in Ihrer Wertigkeit und dem damit verbundenen Aufwand in der Entstehung einteilt (■ Abb. 1.1).

S1-Leitlinien: Niedrigstes Evidenzniveau, nicht interdisziplinär abgestimmt, keine systematische und strukturierte Recherche, die einem Gruppenprozess unterliegt. Jedoch kann eine Fachgesellschaft kurzfristig durch ihr Expertenwissen auf bestimmte Fragenstellungen eingehen. Seit 04/2015 veröffentlicht die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) keine S1-Leitlinien mehr und wird den Fokus auf höherwertige, gut recherchierte Leitlinien (S2k/S2e/S3) legen. Aktuelle Informationen zu medizinischen Akutproblemen werden in Stellungnahmen, die der Vorstand in Auftrag gibt, abgehandelt. Aktuell sind 295 S1-Handlungsempfehlungen bei der AWMF online, bezogen auf alle Fachgesellschaften. (► <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>, Stichtag 06.11.2019).

S2-Leitlinien: Die in Zukunft am meisten eingesetzten und somit fachlich an Bedeutung zunehmenden Leitlinien werden die S2-Leitlinien sein. Hier werden S2k-Leitlinien, die interdisziplinär abgestimmt einer strukturellen formalen Konsensfindung unterliegen, von S2e-Leitlinien unterschieden, die zur Konsensfindung eine Evidenzgrundlage der Literatur hat. Aktuell sind 39 S2e- und 243 S2k-Leitlinien bei der AMWF online, bezogen auf alle Fachgesellschaften. Grund hierfür sind die zur Erstellung einer S2e-Leitlinie hohen Kosten für systematische Literaturrecherche und dem damit verbundenen hohen Zeitaufwand (► <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>, Stichtag 06.11.2019).

S3-Leitlinien: Sind in ihrer Entstehung durch die formalen Vorgaben bestimmter Qualitätskriterien sowie umfassender Literaturrecherche und strukturierter Konsensfindung die am hochwertigsten und aufwendigsten Leitlinien. Beispielhaft hierfür ist aus dem Gebiet der gynäkologischen Onkologie die S3-Leitlinie Mammakarzinom zu nennen. Aktuell sind 184 S3-Leitlinien bei der AMWF online (► <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>, Stichtag 06.11.2019).



■ Abb. 1.1 Klassifikation von Leitlinien

1.2.2 Entstehung einer Leitlinie – Vom Konzept bis zur Veröffentlichung

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. gehört mit über 8.000 Mitgliedern (Stand: November 2019) zu den großen wissenschaftlichen Fachgesellschaften der AWMF. Sie kann auf eine lange Mitgliedschaft und intensive sowie erfolgreiche Zusammenarbeit zurückblicken. Der derzeitige AWMF-Präsident Prof. Dr. R. Kreienberg ist der ehemalige Leitlinienbeauftragte der DGGG. Das aktuelle Leitliniensekretariat der DGGG ist mit der Übernahme der Leitlinienkommission durch den amtierenden Leitlinienkoordinator Prof. Dr. Matthias W. Beckmann (Erlangen) im Herbst 2012 an der Universitätsfrauenklinik Erlangen ansässig geworden. Von hier aus erfolgt die Leitlinienkoordination der DGGG in der Zusammenarbeit mit dem jeweiligen aktuellen Präsidenten der DGGG. 2015 war das Jahr des Zusammenschlusses zwischen der schweizerischen (SGGG) und der österreichischen Gesellschaft (OEGGG) für Gynäkologie und Geburtshilfe. Beide anderen Fachgesellschaften stimmten der Kooperation der Leitlinienprogramme durch ihre jeweiligen Vorstände zu. Zukünftig werden abgestimmte Verfahren im deutschsprachigen Raum für die Erstellung und die Gültigkeit (ggf. mit landesspezifischen Modifikationen) in allen drei Ländern vorliegen.

Leitlinien entstehen häufig aus dem Fehlen einer strukturierten Handlungsempfehlung heraus, die im klinischen Alltag von Nöten wäre. Themen wie die S1-Leitlinie „Verhinderung lagerungsbedingter Schäden in der operativen Gynäkologie“ beschränken sich nicht nur auf eine Fachgesellschaft, sondern erfordern die interdisziplinäre Kooperation durch eine Konsensfindung in einem formalen Verfahren. So entsteht eine Autorengruppe, die sich aus einem oder mehreren Vertretern verschiedener Fachgesellschaften zusammensetzt und welcher ein federführender Autor vorsitzt. Dabei setzt sich die Leitliniengruppe aus je mindestens einem

Gesandten der beteiligten Fachgesellschaften zusammen, der speziell für diese Leitlinie durch seine Fachgesellschaft nominiert wurde.

Bevor es losgeht muss das Themengebiet definiert werden und die Autoren sich bei der AWMF rückversichern, dass das geplante Leitlinienvorhaben nicht bereits existiert. Die Fachgesellschaft des federführenden Leitlinienautors meldet dann das Leitlinienprojekt bei der AWMF unter Angabe der geplanten Methodik und der geplanten Leitlinienstufe an. Nach dem Anmeldeprozess steht der Autorengruppe eine vordefinierte Zeitspanne zur Verfügung, in der es zu einer Veröffentlichung der Leitlinie kommen sollte.

Ist das Ziel der Leitlinienerstellung, eine höherwertige Leitlinie auf S2k- oder S3-Niveau zu erstellen, bedarf es einer systematischen Literaturrecherche zu den Kernpunkten der Leitlinie, die als Basis des nominalen Gruppenprozesses dient. Durch den hohen Zeit und Kostenaufwand spielt auch die Finanzierung einer Leitlinie eine zentrale Rolle.

Um bei der Entstehung einer Leitlinie die nötige Struktur und bei der Zusammenarbeit der verschiedenen Fachgesellschaften eine möglichst fundierte Prozessorganisation zu offerieren, wurde beispielsweise von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) eine Leitlinienkommission gegründet. In enger Zusammenarbeit mit ihren Fachbereichen, verteilt auf die drei Schwerpunktbezeichnungen Gynäkologische Onkologie, Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin, Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin und die Bereiche Konservative und Operative Gynäkologie inkl. Urogynäkologie, hat es die DGGG geschafft, bei der AWMF eine ständige Aktualität ihrer Leitlinien zu gewährleisten.

Die Leitlinienerstellung geschieht im deutschsprachigen Raum vorwiegend auf ehrenamtlicher Basis. Mit der Notwendigkeit der enormen Vorarbeit, z. B. aufgrund der Recherche, die geleistet werden muss, um evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen aussprechen zu können, kommt es je nach

Leitlinienstufe zu Kosten in Höhe von mehreren tausend, zehn- oder hunderttausend Euro. Das geplante Leitlinienprojekt wird für jedermann als Vorabankündigung auf der Homepage der AWMF (► www.awmf.org) mit einem voraussichtlichen Fertigstellungsdatum veröffentlicht.

1.2.3 Erstellung

Hat sich die Autorengruppe zusammengefunden, gilt es zur besser strukturierten Erstellung, die Leitlinie in bedarfsgerechte, fachlich und thematisch sortierte Kapitel zu unterteilen. So können die einzelnen Fachgesellschaften und Spezialisten auf ihrem Gebiet der Leitlinie auf sehr effektive Weise den nötigen Beitrag mitgeben. Allerdings sind alle Autoren daran gehalten, gewisse formale und sprachliche Aspekte in jedem Kapitel der Leitlinie gleich zu formulieren.

Ein besonders hervorzuhebender Aspekt ist die Verbindlichkeit von Leitlinienempfehlungen (S2k/S2e/S3). In der Erstellung der Leitlinien ist darauf zu achten, dass abhängig von der Empfehlungsstärke spezifische sprachliche Unterschiede zu berücksichtigen sind. Gleichzeitig sollten Empfehlungen für den Leser deutlich formuliert, ansprechend und ggf. grafisch aufgearbeitet sein. Das AWMF-Regelwerk empfiehlt systematisch einen „Abgleich von Semantik und Empfehlungsgrad“. Hierbei steht die Formulierung „soll/soll nicht“ für eine starke Empfehlung mit einer hohen Verbindlichkeit, die Formulierung „sollte/sollte nicht“ für eine einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit und die Formulierung „kann/kann nicht“ für eine offene Empfehlung mit einer geringen Verbindlichkeit. Hierdurch sind auch Statements abgegrenzt. Sollten fachliche Aussagen nicht Handlungsempfehlungen, sondern einfache Darlegung von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung Bestandteil einer Leitlinie sein, werden diese als „Statements“ bezeichneten

und nicht mit einem Evidenzgrad belegt. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen. In die Handlungsempfehlungen fließen direkt relevante klinische Erfahrungen, die durch vorherige Recherche und mit klinischen Studien evidenzbasiert belegt worden sind und auf die Zielintervention eingehen. Diese sind möglicherweise justiziabel und sollten im Besonderen mit den entsprechenden Literaturstellen hinterlegt werden. Folgt die Leitlinie einer konditionalen Logik (wenn ... dann ...), erleichtert dies der Zielgruppe einer einfachen Orientierung, zuerst im Text und später im Versorgungsablauf. Die Angabe eines Literaturverzeichnisses ist unabdingbar.

Bei regelmäßigen Treffen der Leitlinienautoren werden die Ergebnisse zusammengetragen und abhängig von der Stufe der Leitlinie formale Konsensusverfahren mit den jeweiligen Mandatsträgern der eingeladenen Fachgesellschaften/Organisatoren/Vereinen durchgeführt. Dies geschieht unter Supervision eines bestellten unabhängigen Moderators, der die Ergebnisse der einzelnen Abstimmungsverfahren moderiert und objektiv dokumentiert. Nach erneuter schriftlicher Zirkulation im Steuergremium und der endgültigen Überarbeitung der Autorengruppe erfolgt die Fertigstellung durch die Leitlinienkoordination und es kommt zur Veröffentlichung der endgültigen Leitlinie, welche zu diesem Zeitpunkt bereits zuvor durch die Vorstände der Fachgesellschaften abgesegnet worden ist.

1.2.4 Veröffentlichung und Aktualisierung

Kostenfrei zugänglich wird die fertige Leitlinie meist in einer Langversion veröffentlicht, deren Inhalt zusätzlich den Leitlinienreport, Hintergrundinformationen und Evidenztabelle enthält. Die übersichtliche Zusammenfassung der Leitlinie, auch

Kurzversion genannt, wird ggf. unterstützend durch Flussdiagramme der durch Evidenz belegten Handlungsempfehlungen unterstützt, um diese schneller in die Praxis implementieren zu können. Sehr zu empfehlen ist die Erstellung einer Patientenversion, damit ärztliche Leitlinien in eine allgemein verständliche Sprache übersetzt werden. Somit können sich die Patienten ein klares Bild ihrer Erkrankung machen, mit Vor- und Nachteilen der Behandlungsmöglichkeiten. Eine dritte Möglichkeit bietet die Erstellung einer Dia-Version, dabei werden nur Handlungsempfehlungen, Statements, Bilder und Diagramme übersichtlich als Slides in einem Dokument zur Verfügung gestellt.

Die AWMF stellt den Autoren einen für sie verwendbaren Mustervertrag zur Einräumung von Nutzungsrechten zur Verfügung. Eine kommerzielle Vervielfältigung ist nicht ohne das explizite Einverständnis des Autors möglich. Die Autoren können ihre Nutzungsrechte an Dritte auch einmalig übertragen, was dann aber entgegen § 32 des UrhG immer unentgeltlich geschieht. Dies wird genutzt, um der AWMF einfache Nutzungsrechte zur Veröffentlichung auf ihrer Homepage zu gewähren.

Die Medizin als angewandter Bereich der Naturwissenschaft profitiert von beständiger Forschung und dem damit erworbenen, kontinuierlich neuen Wissen. Übertragen auf eine Leitlinie heißt dies, dass die Qualität der Leitlinie nur gewährleistet sein kann, wenn diese in regelmäßigen Abständen aktualisiert wird.

Werden die Leitlinien nach Ablauf ihrer Gültigkeit nicht aktualisiert, werden diese nicht mehr im Internet von der AWMF publiziert. Diese abgelaufenen Leitlinien werden derzeit weiterhin auf der Homepage der DGGG, im Rahmen des Leitlinienprogrammes, jederzeit im Archiv zur Verfügung stehen. Das Ablaufdatum wird von den Fachgesellschaften selbst festgelegt. Dieses darf nicht mehr als fünf Jahre hinter der Erstveröffentlichung liegen.

1.2.5 Anwendbarkeit und rechtlicher Rahmen

Anwendbarkeit im Sinne einer Implementierung zielt sowohl auf den Transfer evidenzbasierter Handlungsempfehlungen als auch darauf, Einfluss auf das individuelle Verhalten von beispielsweise Ärzten, Angestellten im Gesundheitssystem sowie Patienten zu nehmen. Wurden Leitlinien vor 10 Jahren nur von einer Minderheit als konkreter Behandlungspfad gesehen, hat sich dies deutlich gebessert, stellt aber immer noch in ihrer Akzeptanz eine schwierige Aufgabe dar. Aus diesem Grund sind sowohl die Leitlinienprogramme der Fachgesellschaften als auch die Leser gleichsam in der Verantwortung, diese Werke zum evidenten ärztlichen Handeln nachhaltig in den klinischen Alltag zu implementieren. Die Gründe für eine fehlende Anwendung sind zahlreich: Wirtschaftliche, politische, personelle und strukturelle Hürden erschweren den Leitlinien den Weg in den ärztlichen Alltag (Selbmann und Kopp 2005).

Letztendlich muss eine Leitlinie nicht nur auf der Homepage der AWMF veröffentlicht werden, sondern benötigt intensive Öffentlichkeitsarbeit, um bestmöglich in die Versorgungsstrukturen eingegliedert zu werden. Beim Begriff Leitlinie schwingt manches Mal das Vorurteil einer Einschränkung der Therapiefreiheit mit. Im Nebel der für viele Personen unklaren juristischen Wertigkeit einer Leitlinie geben sie doch für den Arzt den medizinisch wissenschaftlichen Stand der Therapie wieder. Durch die zunehmende hochwertige Qualität der Leitlinien, finden diese vermehrt Eingang in Zertifizierung, Initiativen der Qualitätsförderung und -sicherung (Bsp. § 137a, SGB V). Im Gegensatz zu Richtlinien sind Leitlinien nicht rechtlich verbindlich. Allerdings sollten die Autoren sich ihrer rechtlichen Verantwortung bewusst sein und Empfehlungen möglichst mit der passenden Evidenz belegen. In der Praxis gilt, dass Ärzte sich grundsätzlich an Leitlinien orientieren sollten, diese aber nicht dem vorherrschenden

fachlichen Standard gleichgesetzt werden. In begründeten Einzelfällen kann/muss sogar von den Leitlinienempfehlungen abgewichen werden. Allgemein verfasste Leitlinien bieten zum Teil nicht die Option, auf spezielle individuelle Bedürfnisse oder Lebensumstände eines Patienten einzugehen. Juristisch wird eine Beurteilung von strittigen Situationen durch einen Sachverständigen auch in nächster Zeit wohl unverzichtbar sein. Nicht zu jedem Themengebiet in der Medizin gibt es eine Leitlinie, die hier existierenden Lücken sollten durch bestehende wissenschaftliche Evidenz, Gutachter und Statements der betroffenen Fachgesellschaften geschlossen werden. Vordergründig bleibt zuletzt immer, die Gesamtbetrachtung des Patienten und den persönlichen Therapiewunsch in einen Kontext mit den strukturierten Handlungsempfehlungen der Leitlinien zu bringen (Muche-Borowski und Kopp 2015).

1.3 Planungsrelevante Qualitätsindikatoren

1.3.1 Hintergrund: Krankenhausplanung und Qualität

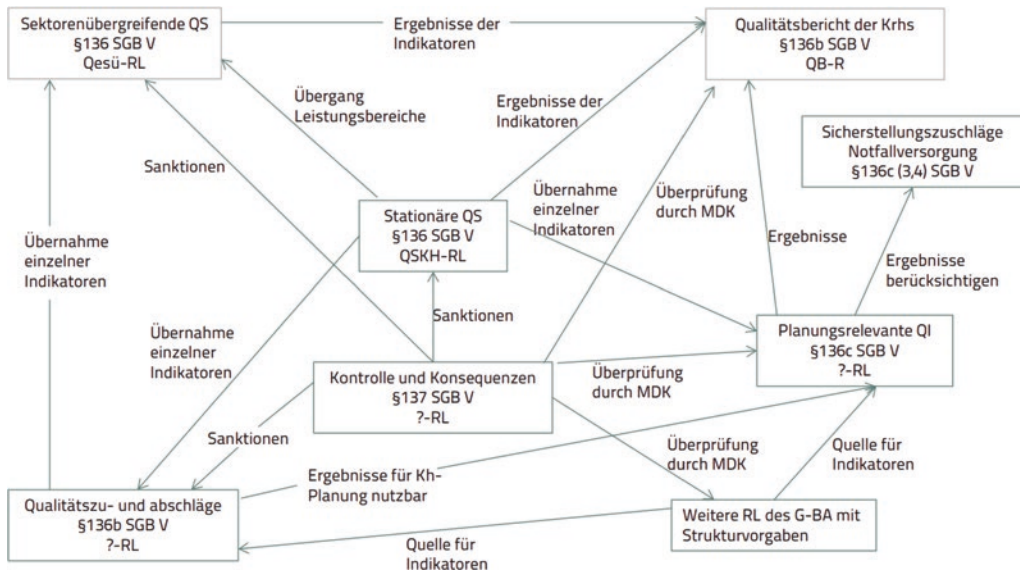
Ziel des Krankenhausfinanzierungsgesetzes (KHG) ist „die wirtschaftliche Sicherung der Krankenhäuser, um eine bedarfsgerechte Versorgung der Bevölkerung mit leistungsfähigen, eigenverantwortlich wirtschaftenden Krankenhäusern zu gewährleisten“ (§ 1 Abs. 1 KHG).

Die Voraussetzung als Mittel zur Verwirklichung dieses ambitionierten Ziels machte der bundeseinheitlichen Auftakt in eine qualitätsorientierte Krankenhausplanung (§ 136c Abs. 1 und 2 SGB V), welcher durch das Krankenhausstrukturgesetz (KHSG) geschaffen wurde. Entsprechend muss ein Krankenhaus, um in den Krankenhausplan eines Landes aufgenommen zu werden, bedarfsgerecht, leistungsfähig, kostengünstig

und zur Bedarfsdeckung notwendig sein. Bisher war allerdings das Problem, dass hierzu keine klaren Kriterien festgelegt wurden. Als Krankenhaus möchte man mit in den Krankenhausplan eines Landes mit aufgenommen werden, weil damit ein hoher jährlicher Förderbetrag verbunden ist.

1.3.2 Auftrag des G-BA

Vor diesem Hintergrund hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) dem Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) Anweisung erteilt, Qualitätsindikatoren auszuwählen, die gemäß Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung in Krankenhäusern (QSKH-RL) bereits erhoben werden, welche dann wiederum „für qualitätsorientierte Entscheidungen der Krankenhausplanung geeignet sind“. Diese Qualitätsindikatoren, die für jeden medizinischen Fachbereich unterschiedlich definiert wurden, sollten ursprünglich im Rahmen der externen Qualitätssicherung das interne Qualitätsmanagement der jeweiligen Kliniken unterstützen. Die bundesweit einheitlichen, vorweg definierten Qualitätsindikatoren werden seit Jahren elektronisch in Form von leistungsbereichsspezifischen Kennzahlen zur Prozess- und Ergebnisqualität den Krankenhäusern zurück gespielt (Wagner und Mallmann 2016). Bei auffälligen Ergebnissen werden auf dieser Basis auch Maßnahmen wie der sogenannte „Strukturierte Dialog“ durchgeführt. Krankenhäuser (Krankenhausabteilungen), die den Indikatoren nicht entsprechen, werden nicht in den Krankenhausplan aufgenommen mit der Folge, dass Krankenkassen entsprechende Versorgungsverträge kündigen müssen. Allerdings haben die Qualitätsindikatoren nur eine empfehlende Wirkung, die Bundesländer können hiervon abweichende Regelungen treffen. Wie sehr KHSG und G-BA miteinander vernetzt sind zeigt ■ Abb. 1.2.



■ Abb. 1.2 Netz der G-BA-QS-Richtlinien nach KHSG

1.3.3 Auswahl planungsrelevanter Qualitätsindikatoren nach IQTIG

Auch künftig erhält das IQTIG im Rahmen seines gesetzlichen Auftrags die Weisung, ein Verfahren zur Übermittlung der Auswertungsergebnisse vom G-BA an die Planungsbehörden der Länder sowie „Maßstäbe und Kriterien zur Bewertung der Qualitätsergebnisse“ zu entwickeln (G-BA 2016). Hierbei wird das Hauptaugenmerk die Adressierung von Patientengefährdung bzw. des Unvermögens, diese zu verhindern, als Fundament für Planungsentscheidungen sein, um nach Möglichkeit Patientengefährdung besser messbar zu machen. In die Auswahl solcher sogenannter planungsrelevanter Qualitätsindikatoren werden nur Indikatoren aus der Praxis der externen stationären Qualitätssicherung (esQS) einbezogen.

Der Indikatorenselktion ging eine primäre Auswahl von Leistungsbereichen der esQS (QSKH-RL) voraus, die in dieser Phase pragmatisch danach ausgesucht wurden, ob die vorhandenen Qualitätsindikatoren

das Fallgeschehen des Fachgebiets umfänglich abdecken. Dies traf für unser Fachgebiet „Frauenheilkunde und Geburtshilfe“ sowie dem Fachgebiet der „Herzchirurgie“ zu.

Die Indikatoren der ausgewählten Leistungsbereiche wurden anhand der Kriterien

- Abbildung von Patientengefährdung
- Reife im Regelbetrieb
- verfügbare Risikoadjustierung
- Evidenz für die Legitimität der Anforderung des Qualitätsindikators

auf ihre Eignung für Entscheidungen der Krankenhausplanung inhaltlich geprüft sowie bewertet.

Folgende drei Leistungsbereiche und Qualitätsindikatoren wurden (Stand 2019) als planungsrelevant im Fachgebiet der Gynäkologie und Geburtshilfe eingestuft (IQTIG 2016):

- Gynäkologische Operationen (ohne Hysterektomien)
 - QI 10211: Vollständige Entfernung des Ovars oder der Adnexe ohne pathologischen Befund
 - QI 12874: Fehlende Histologie nach isoliertem Ovareingriff mit Gewebsentfernung

- QI 51906: Verhältnis der beobachteten zur erwarteten Rate (O/E) an Organverletzungen bei laparoskopischer Operation
- Geburtshilfe
 - QI 318: Anwesenheit eines Pädiaters bei Frühgeburten
 - QI 330: Antenatale Kortikosteroidtherapie bei Frühgeburten mit einem präpartalen stationären Aufenthalt von mindestens zwei Kalendertagen
 - QI 1058: E-E-Zeit bei Notfallkaiserschnitt über 20 min
 - QI 50045: Perioperative Antibiotikaphylaxe bei Kaiserschnittentbindung
 - QI 51181: Verhältnis der beobachteten zur erwarteten Rate (O/E) an Dammrissen Grad III oder IV bei spontanen Einlingsgeburten
 - QI 51803: Qualitätsindex zum kritischen Outcome bei Reifgeborenen
- Mammachirurgie
 - QI 2163: Primäre Axilladisektion bei DCIS
 - QI 52279: Intraoperative Präparatradiografie oder intraoperative Präparatsonografie bei sonografischer Drahtmarkierung
 - QI 52330: Intraoperative Präparatradiografie oder intraoperative Präparatsonografie bei mammografischer Drahtmarkierung

Qualitätsindikatoren werden durch das IQTIG einrichtungsbezogen dargestellt. Ebenfalls quartalsweise erhalten die Krankenhäuser vom IQTIG über die LQS einen Bericht zu ihren Qualitätsergebnissen der letzten vier Quartale, was darauf abzielt, falls nötig, das Krankenhaus eine Verbesserung seiner Ergebnisse zu veranlassen. Treten Auffälligkeiten auf, leitet das IQTIG ein Kommentierungsverfahren sowie eine umfassende Datenvalidierung ein. Krankenhaus und LQS erhalten vorab die Möglichkeit zur Stellungnahme, ob besondere Gründe vorliegen, dass trotz der statistischen Auffälligkeiten womöglich dennoch keine Qualitätsmängel vorliegen. Eine vom IQTIG berufene Institution, hier meistens der Medizinische Dienst der Krankenkassen, prüft die Dokumentationsqualität dieser Krankenhäuser vor Ort.

Das IQTIG in seiner Rolle der Bundesauswertungsstelle führt die allgemeine Validierung durch. Es selektiert eine Zufallsstichprobe aus den Krankenhäusern ohne statistische Auffälligkeiten und fordert die LQS auf, die Datenvalidierung für diese Stichprobe vorzunehmen. Das IQTIG ist ebenfalls für die Übermittlung der Ergebnisse/Maßstäbe/Kriterien an den GBA zuständig und lädt jährlich Vertreter der Landesplanungsbehörden, medizinische Fachexperten, Patientenvertreter und Vertreter der LQS ein, um sich bei der Erarbeitung von Änderungsvorschlägen für die planungsrelevanten QI beraten zu lassen.

1.3.4 Umsetzung des Verfahrens

Die Krankenhäuser erfassen die Daten zu den Qualitätsindikatoren bereits im Rahmen der externen stationären Qualitätssicherung (gem. QSKH-RL, § 299SGBV), dies bedeutet zunächst einmal kein zusätzlicher Arbeitsaufwand. Die erhobenen Daten werden von den Krankenhäusern quartalsweise an die QS-Strukturen auf Landesebene (nach QSKH-RL die Landesgeschäftsstellen für Qualitätssicherung, LQS) weitergeleitet. Das LQS leitet dann wiederum direkt die Daten an das IQTIG weiter. Die Ergebnisse der planungsrelevanten

1.3.5 Maßstäbe und Kriterien zur Bewertung der Qualitätsergebnisse

Für die esQS-Indikatoren existieren bereits etablierte Beurteilungskriterien die hier zur Bewertung der Qualitätsergebnisse übernommen wurden. Als Auffälligkeit dient jedoch nicht die alleinige rechnerische Abweichung vom Referenzbereich, es wird vielmehr eine signifikante Abweichung von jenem gefordert. Um diese zu ermitteln, wird eine Methode verwendet, mit deren Hilfe die

Fallzahlen einer Einrichtung, die Häufigkeit der Ereignisse und die Häufigkeit der indizierten Prozesse errechnet sowie stochastische Effekte berücksichtigt werden können. Statistische Auffälligkeiten eines Leistungserbringers lösen eine Datenvalidierung mit Aktenabgleich durch eine Prüfinstitution, die zur Einsicht in Patientenakten legitimiert ist, aus, der ggf. eine Korrektur der Datensätze folgt. Weitere Datenvalidierungen ohne nachfolgende Korrektur sind in Form von Zufallsstichproben vorgesehen (IQTIG 2016).

Das IQTIG nimmt basierend auf den Stellungnahmen der LQS eine spezifische Abklärung (z. B. Angemessenheit der Risikoadjustierung oder Indikationsstellung) vor und leitet unter Berücksichtigung relevanter Ausnahmetatbestände den begründeten Hinweis auf Patientengefährdung ab.

Basierend auf den Auswertungsergebnissen sowie den Maßstäben des Vorliegens einer Patientengefährdung (Inhalt des Qualitätsindikators) oder signifikanten Abweichungen des Referenzbereichs des Qualitätsindikators und den Kriterien zur Bewertung des Fehlens relevanter Ausnahmetatbestände und Zeitdauer des begründeten Hinweises auf Patientengefährdung werden die Planungsbehörden in die Lage versetzt, ihre krankenhausesplanerischen Entscheidungen vorzunehmen.

Der G-BA bekommt einmal jährlich eine Gesamtaufstellung aller Ergebnisse inklusive einer Bewertung der aktuell gültigen Maßstäbe und Kriterien auf Klinikenebene und kann diese den Landesplanungsbehörden weiterleiten. Auf Nachfrage der Landesplanungsbehörde beim G-BA können weitere Daten abgefragt werden.

1.4 Zertifizierung

Als Zertifizierung beschreibt man einen meist zeitlich befristeten Nachweis, dass bestimmte Regelungen gewissenhaft erbracht wurden. Solche Anforderungen zur Zertifizierung können sich im Allgemeinen auf ein Produkt,

einen Prozess, ein System, eine Person oder eine Stelle beziehen. Übertragen auf unser Fachgebiet der Gynäkologie und Geburtshilfe können ganze Kliniken, Funktionseinheiten, Sprechstunden, Ärzte und Qualitätsprozesse von unterschiedlichen unabhängigen Prüfstellen zertifiziert werden. Ein einmal erbrachter Zertifizierungsnachweis muss oft nach einem definierten zeitlichen Rahmen wiederholt werden. Eine Zertifizierung sollte nicht als reine Pflicht verstanden werden, sondern vielmehr die Möglichkeit schaffen, Mitarbeitern und vorweg Patienten zu zeigen, dass man als Institution in der Lage ist, ein hohes Maß an Qualität in seinem Fachbereich zu bieten. Dies wird im Zeitalter der schnellen Verfügbarkeit von Filterabfragen über digitale Medien immer wichtiger, da auch Patienten immer mehr darauf achten, wo sie sich in Zukunft behandeln lassen; sie wählen sorgsam den Ort der Behandlung für sich aus, der die höchste Behandlungsqualität bietet. Eine Zertifizierung kann hier den entscheidenden Vorteil bringen und Patienten langfristig binden.

Im Nachfolgenden wird eine Auswahl einiger der wichtigsten Zertifizierungen in unserem Fach dargestellt.

1.4.1 DIN ISO 9001

Im Rahmen der internen Prozessoptimierung und Leistungssteigerung einer Klinik war und ist eine der Kernaufgaben der Klinikleitung das Qualitätsmanagement. National und international ist die bedeutendste Normierung im Qualitätsmanagement die ISO 9001 Qualitätsmanagement-Norm, welche den wesentlichen Grundsatz der Prozessorientierung innehat (Hinsch 2015). Die Forderungen der ISO 9001 richten sich konkret an Qualitätsmanagementsystem, Verantwortung der Leitung, Management der Ressourcen, Produktrealisierung sowie Messung, Analyse und Verbesserung. Es wird versucht, eine Gewährleistung nominierter Ablauforganisationen zur Vermeidung von

Qualitätsproblemen durch die Einführung bestimmter Maßnahmen sicher zu stellen. Hierfür muss die Klinik/Praxis oder Einrichtung eine schriftliche Dokumentation der Zuständigkeiten, Verantwortlichkeiten und Befugnisse mit ihren jeweiligen Abgrenzungen nachweisen. Die jeweiligen Beauftragten haben der obersten Leitungsebene Bericht zu erstatten, da dieser für die Umsetzung verantwortlich ist. Damit die Umsetzung von geplanten Zielen zur strukturellen Verbesserung gelingt, sind Schulungen der Mitarbeiter und Ressourcen bereit zu stellen. Die unabhängige Zertifizierungsstelle TÜV SÜD bietet solche Auditierungen an, kann gegebenenfalls Schwachstellen aufdecken und entsprechende Zertifikate aushängen.

1.4.2 Perinatalzentren

Mit dem Inkrafttreten am 01.01.2018 der „Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene“ des G-BA existiert eine rechtlich bindende Regelung der verschiedenartigen Krankenhäuser in Deutschland, mit unterschiedlichem Grad der perinatalen Spezialisierung, wie und wo Schwangere und Neugeborene, entsprechend ihrer medizinischen Bedürfnisse, behandelt werden sollen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2018). Zur Dezimierung von Säuglingssterblichkeit und frühkindlich entstandenen Behinderungen können Entbindungskliniken die in der Richtlinie verankerten verbindlichen Mindestanforderungen nachweisen, um in eine der folgenden vier Versorgungsstufen eingestuft zu werden. Man unterscheidet:

Versorgungsstufe 1 (Perinatalzentrum Level 1)

- Erwartete Frühgeburt mit einem Schätzwertgewicht unter 1250 g oder einem Gestationsalter $<29 + 0$ SSW
- Drillingsgravidität und einem Gestationsalter $<33 + 0$ SSW sowie Mehrlingsgeburten

mit mehr als drei Feten unabhängig der SSW

- Verdacht auf maternale oder fetale Fehlbildungen, die postpartal eine sofortige intensivmedizinische Versorgung nach sich zieht (z. B. kritische Herzfehler, Gastroschisis, Zwerchfellhernien, Meningomyelozenen)

Versorgungsstufe 2 (Perinatalzentrum Level 2)

- Erwartete Frühgeburt mit einem Schätzwertgewicht von 1250–1499 g oder einem Gestationsalter $29 + 0$ SSW bis $31 + 6$ SSW
- Insulinpflichtiger Gestationsdiabetes mit absehbarer Gefährdung des Feten bzw. Neugeborenen

Versorgungsstufe 3 (Perinataler Schwerpunkt)

- Erwartete Frühgeburt mit einem Schätzwertgewicht ≥ 1500 g oder einem Gestationsalter $32 + 0$ SSW bis $\leq 35 + 6$ SSW
- Bekannte Wachstumsretardierung des Feten (zwischen 3. und 10. Perzentile, der SSW entsprechend)
- Insulinpflichtiger Gestationsdiabetes ohne absehbarer Gefährdung des Feten bzw. Neugeborenen

Versorgungsstufe 4 (Geburtsklinik)

- Schwangere ohne erwartete Komplikationen ab der $36 + 0$ SSW

Zertifiziert sich eine Klinik für eines der genannten Versorgungsstufen, sind ggf. umliegende Häuser dazu verpflichtet, Schwangere an das höher zertifizierte Haus zu überweisen. Der Nachweis der reglementierten Anforderungen ist jährlich zu erbringen und kann ggf. durch den Medizinischen Dienst der Krankenkasse vor Ort überprüft werden. Die Daten werden durch die Landesgeschäftsstellen für Qualitätssicherung der jeweiligen Bundesländer dem IQTIG übermittelt. Das IQTIG arbeitet die Daten laienverständlich auf und veröffentlicht diese für jedermann auf der Homepage ► www.Perinatalzentren.org.

1.4.3 Zertifizierung durch die Deutsche Krebsgesellschaft

Die im Jahre 1900 gegründete Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) ist mit ihren 16 Landeskrebsgesellschaften, 8005 Einzelmitgliedern und 37 Fördermitgliedern größte deutsche onkologische Fachgesellschaft mit Sitz in Berlin (Stand 02/2019). Als unabhängiger Zertifizierungsanbieter fungiert die DKG für alle medizinischen Einrichtungen. Eine Zertifizierung durch die DKG ist freiwillig, wobei vorwiegend Zentren zertifiziert werden. Zentren sind erschaffene Netzwerke aus der Verschmelzung stationärer und ambulanter Einrichtungen, in denen alle für den Krebspatienten relevante Fachrichtungen zusammenfließen. Die DKG setzt sich analog dem dreistufigem Modell des Nationalen Krebsplans, onkologischer Zentren, Organkrebszentren, viszeralonkologischer Zentren und deren Kooperationspartner für eine Strukturierung onkologischer Behandlung in Deutschland ein. Es wird ebenfalls darauf Wert gelegt, dass nicht nur Mediziner Teil dieser Zertifizierung sind, sondern ebenfalls Psychoonkologen, Sozialarbeiter und onkologische Fachkräfte. Bereits 2003 begann die erste Zertifizierung mit den ersten Brustkrebszentren, als Organkrebszentrum durch die DKG. Seitdem folgten zahlreiche weitere. Wie der Name erahnen lässt, sind Organkrebszentren auf ein Organ und Onkologische Zentren gleich auf mehrere Tumorarten in einer Einrichtung spezialisiert. Über all denen bilden die Onkologischen Spitzenzentren (CCC) die Speerspitze der Tumorthherapie, die mit der Entwicklung neuer Therapiestrategien beauftragt sind. Hierzu zählen nur eine Handvoll Zentren deutschlandweit (u. a. die Universitätsklinik Erlangen). Allen Zentren gemeinsam ist trotz der vielfältigen Aufgaben, an einem System der strengen Qualitätskontrollen nach

einheitlichen Maßstäben teilzunehmen. Der nun als Bestandteil des Nationalen Zertifizierungsprogramms Krebs einheitliche sowie harmonisierte Anforderungskatalog der DKG aus 2013 findet sich in einem einheitlichen Erhebungsbogen der Zentren wieder.

Welche Anforderungen in den Erhebungsbogen zur Zertifizierung eines onkologischen Zentrums als Qualitätsindikator aufgenommen werden müssen, bestimmt eine Zertifizierungskommission aus Mitgliedern der DKG, Mitgliedern anderer Fachgesellschaften und Berufsverbänden, Abgesandten von Selbsthilfe- und je nach Bedarf weiterer subspezialisierter Vertretergruppen.

Darf man sich als zertifiziertes Zentrum bezeichnen, spiegelt dies ein qualitätsüberprüftes Netzwerk wider, in dem die gesamte Behandlungskette für einen Patienten abgebildet ist und das hohen Qualitätsanforderungen genügt. So ist sichergestellt, dass von der Diagnose über die Behandlung, stationär und ambulant, bis zur Nachsorge der Patient/die Patientin bestmöglich versorgt wird. Sichtbar ist die Zusammenarbeit des Netzwerks beispielsweise in den interdisziplinären Tumorkonferenzen, in denen die Patienten vorgestellt und mit allen Behandlungspartnern besprochen werden.

Ein durch die DKG zertifiziertes Zentrum gibt den Patienten Orientierung in der Behandlung ihrer Krebserkrankung und die Reputation der jeweiligen Einrichtung in der Fachöffentlichkeit steigt weiter an.

1.5 Zusammenfassung

Leitlinien bieten Orientierung in Zeiten schnell wachsenden Wissens und immenser Neuerkenntnisse in der Medizin. Strukturierte Handlungsempfehlungen führen oftmals junge Kollegen aus dem Dickicht der

Diagnose- und Therapiemöglichkeiten und sind ein nicht mehr wegzudenkender Schritt in einer flächendeckenden, guten medizinischen Versorgung.

Damit dann Patienten überall gleich sicher behandelt werden, spielen Qualitätsindikatoren eine Schlüsselrolle. Qualitätsindikatoren sollen für eine größere Sicherheit der Patienten sorgen. Zertifizierung wiederum macht nach außen noch deutlich sichtbarer, was die internen Qualitätsindikatoren in der Prozessoptimierung versuchen messbar zu machen. Hierbei ist es nur die logische Konsequenz, dass Qualitätsindikatoren jährlich abgefragt und Zertifizierungen nur zeitlich beschränkt vergeben werden. Wer einmal gezeigt hat, dass er zu Spitzenmedizin in der Lage ist – Netzwerke aufbaut, Prozesse optimiert oder neue Therapiestrategien erarbeitet – soll sich nicht auf Lorbeeren ausruhen, sondern der Herausforderung stellen, gute Qualität zu erhalten oder mit dem nötigen Blick über den Tellerrand heraus die medizinische Versorgung in Deutschland weiter auf Spitzenniveau zu halten.

Literatur

- Beckmann MW, Jud S, Kreienberg R (2010) Standards, Leitlinien und Richtlinien und das tägliche medizinische Handeln. *Frauenarzt* 51(12):1134–1141
- Beckmann MW, Linde I, Butof C, Kreienberg R, Gass P (2014) DGGG guidelines programme: Status Quo – Quo Vadis! *Geburtshilfe Frauenheilkd* 74(3): 251–259
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2018) Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene/QFR-RL in der Fassung vom 01.01.2018
- Hinsch H (2015) Die neue ISO 9001:2015 in Kürze. Springer Vieweg, Wiesbaden. 1(XI): 53
- IQTIG (2016) Planungsrelevante Qualitätsindikatoren. Abschlussbericht zur Auswahl und Umsetzung 174
- Kluth W (2015) Rechtsgutachten zur Verfassungsrechtlichen Beurteilung des gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) nach § 91 SGB V. 03/2015
- Muche-Borowski C, Kopp I (2015) Medizinische und rechtliche Verbindlichkeit von Leitlinien. *Z für Herz-, Thorax- und Gefäßchir* 29:116–120
- Selbmann HK, Kopp I (2005) Implementierung von Leitlinien in den Versorgungsalltag. *Die Psychiatrie* 2(1):33–38
- Wagner U, Mallmann P (2016) 236. Stellungnahme der DGGG zum Vorbericht des IQTIG zu den planungsrelevanten Qualitätsindikatoren 5

Evidenzbasierte Risikokommunikation in der Gynäkologie und Geburtshilfe

Jana Hinneburg und Christin Ellermann

- 2.1 Was ist evidenzbasierte Risikokommunikation? – 18
- 2.2 Warum ist evidenzbasierte Risikokommunikation für Angehörige der Gesundheitsprofessionen relevant? – 18
- 2.3 Wie ist die aktuelle Situation der evidenzbasierten Entscheidungsfindung in Deutschland? – 19
- 2.4 Wie gelingt gute Risikokommunikation? – 20
- Literatur – 24

2.1 Was ist evidenzbasierte Risikokommunikation?

Bei evidenzbasierter Risikokommunikation handelt es sich um einen wichtigen Teilbereich evidenzbasierter Entscheidungsfindung. Zum einen geht es um das Treffen von Entscheidungen auf Basis der besten verfügbaren medizinischen Evidenz. Zum anderen wird intendiert, den Nutzen und Schaden medizinischer Interventionen auf Basis wissenschaftlich fundierter Erkenntnisse transparent und verständlich zu kommunizieren.

Evidenzbasierte Entscheidungen sehen dabei den Einbezug interner Evidenz (Erfahrungen und Expertise), externer Evidenz (Erkenntnisse aus Studien) sowie der Patientenbedürfnisse und -präferenzen vor. Risikokommunikation gilt dabei als ein zentrales Werkzeug, insbesondere um die externe Evidenz zu vermitteln. Sie beinhaltet das transparente Berichten statistischer Informationen sowohl über den Nutzen als auch über den Schaden einer Intervention. Als Nutzen werden kausal begründete positive Effekte einer Intervention beschrieben, als Schaden negative Effekte. Eine Kausalität kann angenommen werden, wenn ausreichend Sicherheit besteht, dass beobachtete Effekte tatsächlich auf die Intervention zurückzuführen sind (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017).

Unter Risiken werden damit sowohl die Vor- als auch Nachteile, die Menschen aus einer medizinischen Intervention erwachsen können, verstanden. Darüber hinaus wird zwischen Risiken und Unsicherheit unterschieden.

Bei Risiken handelt es sich um Situationen mit bekannten Wahrscheinlichkeiten zu Nutzen und Schaden. Unsicherheit beschreibt Situationen, in denen die Wahrscheinlichkeiten unbekannt sind (Gigerenzer 2013).

2.2 Warum ist evidenzbasierte Risikokommunikation für Angehörige der Gesundheitsprofessionen relevant?

Ein effizientes Gesundheitssystem erfordert sowohl risikokompetente Angehörige der Gesundheitsprofessionen als auch risikokompetente Bürgerinnen und Bürger. Risikokompetenz beschreibt die Fähigkeit, Zahlen und Statistiken richtig verstehen, bewerten und einschätzen sowie Risiken richtig wahrnehmen zu können. Risikokompetenz beinhaltet zudem die Fähigkeit und Motivation, Risiken transparent zu kommunizieren, um informierte Entscheidungen zu ermöglichen. Entscheidungen werden als informiert bezeichnet, wenn ausreichendes Wissen vorhanden und die Einstellung kongruent mit der (Nicht-) Inanspruchnahme ist (Marteau et al. 2001).

Ärztinnen und Ärzte zählen nach wie vor zu den wichtigsten Informationsquellen für Bürgerinnen und Bürger (Marstedt 2018). Sie sollten daher in der Lage sein, ihren Patientinnen und Patienten leicht verständliche und evidenzbasierte Informationen zu übermitteln. Dabei sind die Bedürfnisse und Präferenzen ihrer Patientinnen und Patienten miteinzubeziehen. Risikokommunikation sollte zudem immanenter Bestandteil der ärztlichen Gesprächsführung sein. Ziel ist die gemeinsame Entscheidungsfindung (Shared Decision Making).

Am Beispiel der Krebsfrüherkennung bedeutet dies, dass es nicht darum geht, die Teilnahmeraten zu erhöhen, sondern Bürgerinnen und Bürger vielmehr zu informierten Entscheidungen zu befähigen. Das bedeutet, dass Patientinnen und Patienten beim Treffen einer Entscheidung umfassendes Wissen über Nutzen und Schaden einer bevorstehenden medizinischen Intervention und über Behandlungsalternativen haben sollten. Weiterhin sollte ihre Einstellung

gegenüber der Maßnahme mit der Inanspruchnahme kongruent sein (Marteau et al. 2001). Mit anderen Worten wird eine Entwicklung weg vom paternalistischen Modell hin zur gemeinsamen Entscheidungsfindung angestrebt, denn die meisten Bürgerinnen und Bürger in Deutschland (etwa 55 %) wünschen sich eine gemeinsame Entscheidungsfindung. Etwa 18 % der Bürgerinnen und Bürger wollen selbst entscheiden und 23 % möchten, dass ihre Ärztin oder ihr Arzt für sie entscheidet (Braun und Marstedt 2014). Dementsprechend handelt es sich um einen Wandel der Patientenrolle.

2.3 Wie ist die aktuelle Situation der evidenzbasierten Entscheidungsfindung in Deutschland?

Seit 2013 ist das Recht auf umfassende und verständliche Informationen auch im Patientenrechtegesetz festgehalten. Neben dem Recht auf Transparenz, das heißt unter anderem auf vollständige Informationen über Nutzen, Schaden und Ablauf einer medizinischen Maßnahme, Alternativen und Prognosen, haben Patientinnen und Patienten ein Recht auf Einsicht in die Behandlungsunterlagen (BGBI. I § 630c, e, g). Weitere zentrale Bestandteile sind sowohl die Beteiligung von Patientinnen und Patienten an ihrem eigenen Versorgungsprozess (BGBI. I § 630c, e, g) als auch die Einwilligung in die medizinische Maßnahme (BGBI. I § 630d) (Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten vom 2013).

Verschiedene Faktoren erschweren jedoch die Umsetzung von informierten Entscheidungen. Gesundheitsstatistiken werden sowohl von Ärztinnen und Ärzten als auch Patientinnen und Patienten nicht verstanden (Gigerenzer und Muir Gray 2013). Ein Grund dafür ist, dass Gesundheitsstatistiken in den Medien, in medizinischen Fachzeitschriften und in Gesundheitsinformationen häufig

irreführend und beeinflussend kommuniziert werden. Außerdem wird durch eine selektive Auswahl der Inhalte irgeleitet – zum Beispiel indem lediglich der Nutzen erwähnt wird, ohne auf den Schaden einzugehen. Dies hat zur Folge, dass der Nutzen häufig überschätzt und der Schaden unterschätzt wird (Gigerenzer und Muir Gray 2013; Mühlhauser 2016).

Beispiele für eine irreführende Kommunikation sind OP-Aufklärungsbögen und Beipackzettel. Es wurde gezeigt, dass Angaben zu Nebenwirkungen in Beipackzetteln weder für die Allgemeinbevölkerung noch für Angehörige der Gesundheitsprofessionen verständlich sind. Selbst die Mehrheit der Ärztinnen und Ärzte (sowie Angehörige anderer Gesundheitsprofessionen) nehmen kausale Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Medikamenten und den in der Packungsbeilage aufgeführten Nebenwirkungen an. Die Darstellung von Nebenwirkungen ist somit irreführend, sodass es schwer fällt, sie richtig zu interpretieren (Mühlbauer und Mühlhauser 2015; Mühlbauer et al. 2018). Des Weiteren tragen OP-Aufklärungsbögen wahrscheinlich nicht zur tatsächlichen Aufklärung von Patientinnen und Patienten bei, da sie nicht verstanden werden. Insbesondere Risiken werden nicht transparent kommuniziert (Lühnen et al. 2018).

Weitergehend liegt in Deutschland und auch international eine Flut an Gesundheitsinformationen vor. Sie entsprechen jedoch nur selten den Qualitätsanforderungen an gute Gesundheitsinformationen, welche eine transparente Risikokommunikation fordern (Arbeitsgruppe GPGI 2016). Qualitätskriterien finden beim Ranking von Ergebnissen in Internet-Suchmaschinen zudem keine Berücksichtigung, sodass die Suche nach guten Gesundheitsinformationen erschwert wird. Bürgerinnen und Bürger schätzen Bekanntes häufig als vertrauenswürdiger ein (Haschke et al. 2018). Dies ist problematisch, da bekannte Informationsangebote nicht immer vertrauenswürdiger sind

und selten eine wissenschaftliche Fundierung aufweisen.

Um die Informationssuche zu erleichtern, wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) vom Bundesministerium für Gesundheit mit der Erstellung eines Konzeptes für ein Nationales Gesundheitsportal beauftragt. Das Nationale Gesundheitsportal hat zum Ziel, das „deutsche[n] Internetangebot für Informationen rund um Fragen zur Gesundheit zu werden“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2018). Geplant ist es, Angebote, deren Qualität gesichert wurde, für die Bevölkerung im Nationalen Gesundheitsportal zentral verfügbar zu machen. Die Inhalte werden dabei von Anbieterinnen und Anbietern evidenzbasierter Gesundheitsinformationen bereitgestellt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2018).

Langfristiges Ziel des Nationalen Gesundheitsportals ist die Verbesserung der Gesundheitskompetenz (Health Literacy) der Bevölkerung. Bürgerinnen und Bürger sollen befähigt werden, mit den komplexen Anforderungen an die eigene Gesunderhaltung und Krankheitsbewältigung zurechtzukommen. Ein hohes Maß an Gesundheitskompetenz bedeutet, fähig zu sein, selbst Gesundheitsinformationen zu finden, zu verstehen, sie kritisch hinsichtlich ihrer Qualität zu bewerten und darüber hinaus Entscheidungen zu treffen, die für die eigene Gesundheit förderlich sind (Sørensen et al. 2012; Steckelberg et al. 2009).

Die Angehörige der Gesundheitsprofessionen dienen dabei unter anderem als Vermittlerinnen und Vermittler von Informationen. Um dem nachzukommen, hat das Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin im Jahr 2017 das multi- bzw. interprofessionell ausgerichtete *Curriculum Evidenzbasierte Entscheidungsfindung* veröffentlicht. Es „[...] soll als Rahmenvorgabe für die Gestaltung der Aus-, Fort- und Weiterbildung von Angehörigen aller in der Gesundheitsversorgung tätigen Berufsgruppen sowie Bürgerinnen und Bürgern dienen [...]“ (Steckelberg et al. 2017).

2.4 Wie gelingt gute Risikokommunikation?

Sowohl national als auch international wird die Bereitstellung von evidenzbasierten Gesundheitsinformationen und Entscheidungshilfen (decision aids) als Voraussetzung für informierte Entscheidungen gefordert (Allianz für Gesundheitskompetenz 2017). Das Ziel von evidenzbasierten Gesundheitsinformationen und Entscheidungshilfen ist unter anderem, die Versorgungsqualität zu verbessern. Unter Berücksichtigung der aktuell besten verfügbaren Evidenz stellen sie Informationen zum Verlauf und zu den Auswirkungen von Erkrankungen sowie zum Nutzen und Schaden von medizinischen Maßnahmen (u. a. Früherkennung, Diagnostik und Therapie) auf Basis patientenrelevanter Endpunkte transparent und laienverständlich dar (Lühnen et al. 2017). Im Gegensatz zu Entscheidungshilfen besitzen Gesundheitsinformationen häufig einen breiteren Fokus und zielen nicht unmittelbar auf die Entscheidungsfindung unter Berücksichtigung der persönlichen Präferenzen ab. Mit Hilfe von Instrumenten (value clarification tools) ermöglichen Entscheidungshilfen die Ermittlung dieser Präferenzen.

Im Positionspapier zur *Guten Praxis Gesundheitsinformation* sind allgemeine Kriterien im Hinblick auf die Verständlichkeit, Transparenz und den Inhalt von guten Gesundheitsinformationen formuliert (Arbeitsgruppe GPGI 2016). Die *Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation* enthält Qualitätskriterien für Gesundheitsinformationen und gibt konkrete Empfehlungen dazu, welche Inhalte wie kommuniziert und dargestellt werden sollten (Lühnen et al. 2017). Sie enthält beispielsweise Empfehlungen dazu, wie Risiken kommuniziert werden können. Langfristig soll damit die Versorgung mit guten Gesundheitsinformationen erreicht werden.

Eine Möglichkeit der Kommunikation von Evidenz ist die Verwendung von Faktenboxen. Faktenboxen sind ein komplexitätsreduziertes Format zur Darstellung von

Behandlungsstrategien

bei Bluthochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft



Die Zahlen stehen für schwangere Frauen mit Bluthochdruck oder Bluthochdruck mit erhöhter Eiweißausscheidung im Urin (Präeklampsie) ab der 34. Schwangerschaftswoche (SSW) bis zur Geburt. Bei den Schwangeren wurde entweder die Geburt unmittelbar eingeleitet oder sie wurden bis zur Geburt engmaschig beobachtet (beobachtendes Abwarten).

	Je 100 Frauen mit beobachtendem Abwarten	Je 100 Frauen mit unmittelbarer Geburtseinleitung
Nutzen		
Wie viele Schwangere litten unter schwerwiegenden Folgen (z.B. HELLP-Syndrom, Nierenversagen, Tod)?	24	17
Wie viele Neugeborene litten unter schwerwiegenden Folgen?	Es gab nicht genügend Daten, um Rückschlüsse auf schwere Erkrankungen oder die Sterblichkeit von Neugeborenen zu ziehen.	
Schaden		
Wie vielen Schwangere hatten einen Kaiserschnitt?	etwa 27 in jeder Gruppe	
Wie viele Neugeborene litten nach der Geburt unter Atemnot (Atemnotsyndrom)?	2	4
Wie viele Neugeborene kamen nach der Geburt auf die Neugeborenen-Intensivstation?	5	8

Kurz zusammengefasst: Etwa 7 von je 100 Frauen mit unmittelbarer Geburtseinleitung litten seltener unter schwerwiegenden Folgen ihrer Bluthochdruckerkrankung. Bei ihren Neugeborenen waren diesbezüglich keine Rückschlüsse möglich. 2 Neugeborene mehr von je 100 Frauen mit unmittelbarer Geburtseinleitung litten unter Atemnot und etwa 3 Neugeborene mehr kamen auf die Neugeborenen-Intensivstation.

Quelle: Cluver et al. Cochrane Database Syst Rev 2017(1):CD009273.

Letzte Aktualisierung: April 2018

www.harding-center.mpg.de/de/faktenboxen

■ **Abb. 2.1** Faktenbox zu Behandlungsstrategien bei Bluthochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft (Hypertonie und Präeklampsie)

Gesundheitsinformationen. Sie stellen die beste verfügbare Evidenz zu einem Thema klar verständlich und vereinfacht dar. Nutzen und Schaden einer medizinischen Intervention werden einander in Tabellenform gegenübergestellt (McDowell et al. 2016). ■ Abb. 2.1 zeigt ein Beispiel für eine Faktenbox zu Behandlungsstrategien bei Bluthochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft (Hypertonie und Präeklampsie) (■ Abb. 2.1).

Faktenboxen sollen dazu beitragen, auch medizinisch und statistisch nicht vorgebildeten Personen im Rahmen von Konsultationen oder im Anschluss daran informierte Entscheidungen zu ermöglichen. Sie stehen dabei nicht für sich allein, sondern werden in einen Begleittext eingebettet. Dieser gibt Leserinnen und Lesern unter anderem kurze und verständliche Informationen zu dem gesundheitlichen Problem, der medizinischen Intervention (z. B. einer

Früherkennungsuntersuchung oder Therapie) und zu alternativen Optionen (Hinneburg et al. 2018).

In mehreren randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs) von Schwartz et al. (Schwartz et al. 2007, 2009), Rebitschek und Gigerenzer (2018) sowie McDowell et al. (2019) konnte bereits nachgewiesen werden, dass Faktenboxen einen positiven Effekt auf die Endpunkte Risikowahrnehmung, Wissen, Verständlichkeit und Lesbarkeit haben.

Anhand der Faktenbox zum Thema Behandlungsstrategien bei Hypertonie und Präeklampsie in der Schwangerschaft sollen die verschiedenen Aspekte der evidenzbasierten Risikokommunikation im Folgenden verdeutlicht werden (■ Tab. 2.1).

■ Beschreibung der Referenzgruppe

Damit Patientinnen und Patienten einordnen können, ob die in der Gesundheitsinformation

Tab. 2.1 Wesentliche Merkmale evidenzbasierter Risikokommunikation anhand von Faktenboxen

2

Beschreibung der Referenzgruppe

Die Referenzgruppe wird möglichst detailliert beschrieben: Nennung von Alter und Geschlecht, Beschreibung der Intervention und der Beobachtungsdauer (Follow-up).

Gegenüberstellung von mindestens zwei Gruppen mit gleicher Bezugsgröße

Interventions- und Kontrollgruppe (z. B. Placebo oder keine Intervention) werden miteinander verglichen. Dabei wird stets eine einheitliche Bezugsgröße (z. B. von je 100 oder 1000) gewählt.

Nennung der wichtigsten Endpunkte für den Nutzen und Schaden als Fragen formuliert

Nutzen und Schaden sind in einem ausgewogenen Verhältnis und verständlich zu kommunizieren (max. jeweils zwei bis vier Endpunkte bei Nutzen und Schaden).

Nennung von patientenrelevanten Endpunkten

Nutzen und Schaden sollten mittels patientenrelevanter Endpunkte wie zum Beispiel Lebensqualität, Komplikationen oder Mortalität kommuniziert werden. Muss auf Surrogatparameter (z. B. Blutwerte) zurückgegriffen werden, weil keine anderen Daten verfügbar sind, wird die Einschränkung hinsichtlich der Patientenrelevanz angesprochen (Arbeitsgruppe GPGI [2016](#)).

Verwendung von absoluten Risiken und der Risikodifferenz

Die Angabe der Effekte erfolgt für jede Gruppe in absoluten Zahlen. Zusätzlich wird die Risikodifferenz angeführt. Falls keine Risiken berichtet werden können, wird ein Statement formuliert. Die Verwendung verbaler Deskriptoren (z. B. manchmal, häufig, selten) wird vermieden.

In Anlehnung an McDowell et al. ([2016](#))

enthaltenen Informationen auf die eigene Situation übertragen werden können, sollte verdeutlicht werden, welche Referenzgruppe den Informationen zugrunde liegt. Weitergehend sollte deutlich werden, was das zu erwartende Risiko ist, wenn eine Intervention nicht oder eine alternative Option in Anspruch genommen wird.

Im Falle der illustrierten **Faktenbox** beziehen sich die Zahlen auf je 100 schwangere Frauen mit schwangerschaftsbedingter Hypertonie oder Präeklampsie ab der 34. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt, bei denen entweder die Geburt unmittelbar eingeleitet (Intervention) oder bis zur Geburt engmaschig beobachtet wurde (Kontrolle).

- **Gegenüberstellung von mindestens zwei Gruppen mit gleicher Bezugsgröße**

Wesentlich für die Vergleichbarkeit ist, dass den numerischen Angaben zum Nutzen und Schaden einer Intervention eine gemeinsame Basisrate für die Berechnung des Risikos zugrunde liegt. Das Risiko sollte für gleich

viele Personen in der Interventions- und Kontrollgruppe dargestellt werden.

Die Zahlen in der **Faktenbox** wurden daher für je 100 Frauen mit unmittelbarer Geburtseinleitung (Interventionsgruppe) und je 100 Frauen mit beobachtendem Abwarten (Kontrollgruppe) berechnet.

- **Auflistung der wichtigsten Endpunkte für den Nutzen und Schaden als Fragen formuliert**

Nutzen und Schaden sind als statistische Informationen in einem ausgewogenen Verhältnis und verständlich zu kommunizieren, um die Vor- und Nachteile abwägen zu können. Liegen zu einem Endpunkt keine Daten vor, weil darüber in den herangezogenen Studien nicht berichtet wurde, sollte diese Unsicherheit ebenfalls möglichst laienverständlich kommuniziert werden.

In der **Faktenbox** werden für den Nutzen schwerwiegende Folgen numerisch für die Mütter und ihre Neugeborenen berichtet. Da es in Bezug auf den Nutzen für die

Neugeborenen nicht genügend Informationen zur Morbidität und Mortalität gab, wurde dies in Form eines Statements verbal deutlich gemacht.

■ **Auflistung von patientenrelevanten Endpunkten**

Bei der Kommunikation von Nutzen und Schaden sind patientenrelevante Endpunkte wie zum Beispiel Lebensqualität, Komplikationen oder Mortalität zentral. Muss auf Surrogatparameter (z. B. Blutwerte) zurückgegriffen werden, weil keine anderen Daten verfügbar sind, wird die Einschränkung hinsichtlich der Patientenrelevanz angesprochen (Arbeitsgruppe GPPI 2016).

In der **Faktenbox** werden für den Nutzen der unmittelbaren Geburtseinleitung schwerwiegende Folgen für die Mütter (z. B. HELLP-Syndrom, Nierenversagen und Tod) und ihre Neugeborenen (keine Angaben zur Morbidität und Mortalität möglich, da Daten fehlen) berichtet. Für den Schaden werden die Wahrscheinlichkeit eines Kaiserschnitts, von Atemnot des Neugeborenen und Einweisungen auf eine Neugeborenen-Intensivstation aufgezeigt.

■ **Verwendung von absoluten Risiken und der Risikodifferenz**

Statistische Informationen werden häufig in relativen Risiken ohne Angabe der Bezugsgröße kommuniziert, mit dem Ziel, den

Nutzen größer erscheinen zu lassen. Durch das Weglassen dieser Information ist der klinisch relevante Effekt nicht mehr abschätzbar und es führt dazu, dass der Nutzen sowohl von Laien als auch Ärztinnen und Ärzten bis um das Hundertfache überschätzt wird (Gigerenzer et al. 2009; Wegwarth und Prinz 2014). Denn in absoluten Zahlen könnte der Nutzen gegenüber dem Schaden als vernachlässigbar erscheinen und somit die Inanspruchnahme einer medizinischen Maßnahme (z. B. Mammografie-Screening) herabsetzen.

■ Tab. 2.2 zeigt auf, wie eine intransparente und transparente Risikokommunikation im Falle der **Faktenbox** aussehen würde.

Ein weiterer Trick, um den Nutzen größer erscheinen zu lassen, ist, den Nutzen in relativen Risiken und den Schaden in absoluten Risiken zu kommunizieren. Das heißt, es erfolgt die Darstellung unter Nutzung verschiedener Risikoformate. Dieses auch als *mismatched framing* bekannte Vorgehen fand sich im Jahr 2010 in etwa 19 % der Spitzenzeitschriften wie *Annals of Internal Medicine*, *British Medical Journal*, *Journal of the American Medical Association*, *Lancet*, *PLoS Medicine* und *New England Journal of Medicine* (Alonso-Coello et al. 2016).

■ Tab. 2.3 verdeutlicht *mismatched framing* anhand der Daten der **Faktenbox**. Transparent wäre es, sowohl den Nutzen als auch den Schaden in absoluten Zahlen unter Angabe der Bezugsgröße zu kommunizieren.

■ Tab. 2.2 Absolute vs. relative Risikoreduktion	
Intransparente Kommunikation	Transparente Kommunikation
Relative Risikoreduktion „Die unmittelbare Geburtseinleitung senkt das Risiko für schwerwiegende Folgen bei der Mutter um 29 %“.	Absolute Risikoreduktion mit konstanter Bezugsgröße „Bei einer unmittelbaren Geburtseinleitung erlitten 17 von je 100 schwangeren Frauen schwerwiegende wie das HELLP-Syndrom, Nierenversagen oder Tod. Bei beobachtendem Abwarten waren es 24 von je 100 schwangeren Frauen“ „Das heißt, 7 von je 100 schwangeren Frauen konnten vor schwerwiegenden Folgen bewahrt werden“.

■ Tab. 2.3 Mismatched framing

Intransparente Kommunikation	Transparente Kommunikation
Nutzen: „Die unmittelbare Geburtseinleitung senkte das Risiko für schwerwiegende Folgen bei der Mutter um 29 %“.	Nutzen: „Bei der unmittelbaren Geburtseinleitung konnten 7 von je 100 schwangeren Frauen (7 %) vor schwerwiegenden Folgen wie dem HELLP-Syndrom, Nierenversagen oder Tod bewahrt werden“.
Schaden: „Nur 8 Neugeborene von je 100 kamen nach der unmittelbaren Geburtseinleitung auf die Neugeborenen-Intensivstation“.	Schaden: „Etwa 8 von je 100 Neugeborenen (8 %) kamen nach der unmittelbaren Geburtseinleitung auf die Neugeborenen-Intensivstation. Beim beobachtenden Abwarten waren es etwa 5 von je 100 Neugeborenen“ „Das bedeutet, die unmittelbare Geburtseinleitung führte dazu, dass etwa 3 Neugeborene mehr auf die Neugeborenen-Intensivstation mussten“.

Literatur

Allianz für Gesundheitskompetenz (2017) Gemeinsame Erklärung des Bundesministeriums für Gesundheit, der Spitzenorganisationen im Gesundheitswesen und des Vorsitzlandes der Gesundheitsministerkonferenz der Länder zur Bildung einer Allianz für Gesundheitskompetenz. Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg.), Berlin

Alonso-Coello P, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R, Neumann I, Akl EA, Vernooij RW et al (2016) Systematic reviews experience major limitations in reporting absolute effects. J Clin Epidemiol 72:16–26

Arbeitsgruppe GPGI (2016) Gute Praxis Gesundheitsinformation. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes 110:85–92

Braun B, Marstedt G (2014) Partizipative Entscheidungsfindung beim Arzt: Anspruch und Wirklichkeit. In: Böcken J, Braun B, Meierjürgen R (Hrsg) Gesundheitsmonitor Bürgerorientierung im Gesundheitswesen. Bertelsmann Stiftung, Gütersloh, S 107–131

Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten vom (2013) 20. Februar 2013. Bundesgesetzesblatt Jahrgang 2013 Teil I. (9):277–282

Gigerenzer G (2013) Risiko: Wie man die richtigen Entscheidungen trifft. Bertelsmann, Gütersloh

Gigerenzer G, Muir Gray JA (2013) Aufbruch in das Jahrhundert des Patienten. In: Gigerenzer G, Muir

Gray JA (Hrsg.). Bessere Ärzte, bessere Patienten, bessere Medizin: Aufbruch in ein transparentes Gesundheitswesen. Strüngmann Forum Reports. 1 ed: MWV; 2013. S. 3–28

Gigerenzer G, Mata J, Frank R (2009) Public knowledge of benefits of breast and prostate cancer screening in Europe. J Natl Cancer Inst 101(17):1216–1220

Haschke C, Westrick MG, Schwenk U (2018) SPOTLIGHT Gesundheit: Gesundheitsinfos. Bertelsmann Stiftung. Gütersloh. ► https://www.bertelsmannstiftung.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/VV_SpotGes_Gesundheitsinfos_final.pdf

Hinneburg J, Wilhelm C, Ellermann C. (2018) Methodenpapier für die Entwicklung von Faktenboxen. Harding-Zentrum für Risikokompetenz (Hrsg.), Max-Planck-Institut für Bildungsforschung, Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017) Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2018) Konzept für ein nationales Gesundheitsportal. Köln. S. 17–02

Lühnen J, Albrecht M, Mühlhauser I, Steckelberg A. (2017) Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation Hamburg: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. ► www.leitlinie-gesundheitsinformation.de

Lühnen J, Mühlhauser I, Steckelberg A (2018) Qualität von Aufklärungsbögen. Dtsch Arztebl Int 115(22):377–383

- Marstedt G (2018) Das Internet: Auch Ihr Ratgeber für Gesundheitsfragen? Bevölkerungsumfrage zur Suche von Gesundheitsinformationen im Internet und zur Reaktion der Ärzte. Bertelsmann Stiftung, Gütersloh
- Marteau TM, Dormandy E, Michie S (2001) A measure of informed choice. *Health Expect* 4(2):99–108
- McDowell M, Gigerenzer G, Wegwarth O, Rebitschek FG (2019) Effect of tabular and icon fact box formats on comprehension of benefits and harms of prostate cancer screening: a randomized trial. *Med Decis Making* 39(1):41–56
- McDowell M, Rebitschek FG, Gigerenzer G, Wegwarth O (2016) A simple tool for communicating the benefits and harms of health interventions: a guide for creating a fact box. *MDM Policy Pract* 1(1):2381468316665365
- Mühlbauer V, Mühlhauser I (2015) Understanding adverse drug reactions in package leaflets – an exploratory survey among health care professionals. *BMC Health Serv Res* 15(1):505
- Mühlbauer V, Prinz R, Mühlhauser I, Wegwarth O (2018) Alternative package leaflets improve people's understanding of drug side effects – a randomized controlled exploratory survey. *PLoS ONE* 13(9):e0203800
- Mühlhauser I (2016) Unter-, Über- und Fehlinformation im Gesundheitswesen. *GGW* 16(4):23–30
- Rebitschek FG, Gigerenzer G (2018) Bericht zur Evaluation der AOK-Faktenboxen in arabischer, deutscher und türkischer Sprache. Kooperationsprojekt des AOK Bundesverbandes und des Harding-Zentrums für Risikokompetenz. Unveröffentlichter Bericht. Harding-Zentrum für Risikokompetenz, Max-Planck-Institut für Bildungsforschung, Berlin
- Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG (2007) The drug facts box: providing consumers with simple tabular data on drug benefit and harm. *Med Decis Making* 27(5):655–662
- Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG (2009) Using a drug facts box to communicate drug benefits and harms: two randomized trials. *Ann Intern Med* 150(8):516–527
- Sørensen K, Van den Broucke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z et al (2012) Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC public health* 12(1):80
- Steckelberg A, Hulfenhaus C, Kasper J, Rost J, Mühlhauser I (2009) How to measure critical health competences: development and validation of the Critical Health Competence Test (CHC Test). *Adv Health Sci Educ Theory Pract* 14(1):11–22
- Steckelberg A, Siebolds M, Lühmann D, Weberschock T, Strametz R, Weingart O, et al. (2017) Kerncurriculum Basismodul Evidenzbasierte Entscheidungsfindung. ► www.ebm-netzwerk.de/was-wir-tun/publikationen/kerncurriculum.pdf
- Wegwarth O, Prinz R (2014) Risikokommunikation. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* 64(5):320–324

Leitlinien in der Gynäkologie und Geburtshilfe

Unter besonderer Berücksichtigung der Leitlinienerstellung in der Schweiz

Rosemarie Burian

- 3.1 Definition und Abgrenzung – 28**
- 3.2 Leitlinienentwicklung – 30**
 - 3.2.1 Initiative und Vorbereitung – 30
 - 3.2.2 Sichtung und Beurteilung der Evidenz – 32
 - 3.2.3 Entscheidungsfindung und Formulierung der Leitlinien – 33
- 3.3 Verbreitung und Umsetzung von Leitlinien – 34**
- 3.4 Beurteilung von Leitlinien – 35**
 - 3.4.1 Kriterien der Leitliniengüte nach DELBI – 36
- 3.5 Aktuelle Leitlinien in der Gynäkologie und Geburtshilfe in Deutschland – 37**
- 3.6 Leitlinien und Expertenbriefe in der Gynäkologie und Geburtshilfe in der Schweiz – 37**
- 3.7 Zusammenfassung – 39**
- 3.8 Ressourcen – nützliche Weblinks – 39**
 - Literatur – 40**

■ Einleitung

Leitlinien haben in den letzten zwei Jahrzehnten in ihrer Bedeutung und in ihrer Anzahl kontinuierlich zugenommen. Primär werden diese für die meist ärztliche Entscheidungsfindung in spezifischen klinischen Situationen entwickelt. Im Bereich der Frauenheilkunde stehen inzwischen Leitlinien eines hohen Evidenzlevels zur Verfügung, die sowohl klinische als auch gesundheitspolitische Bedeutung erlangt haben. An ihnen orientieren sich strukturierte Behandlungsprogramme für chronisch Kranke (Disease Management Programme) z. B. für Brustkrebspatientinnen sowie das bundesweite Zertifizierungsverfahren der Brustzentren der deutschen Krebsgesellschaft (Nothacker et al. 2014).

Gut und systematisch entwickelte Leitlinien, die auch gezielt für die Anwendung im Alltag aufbereitet sind, beinhalten eine Fülle an Informationen und Entscheidungshilfen. Damit bieten sie wertvolle Kommunikationshilfen im Dialog mit den Patientinnen und erhöhen die Entscheidungstransparenz. Hierfür sind hochwertige, allgemein akzeptierte und gut zugängliche Leitlinien erforderlich. Daher gehört zur Entwicklung von Leitlinien auch ein Plan zu deren Implementierung und fortlaufender Evaluation.

In Deutschland hat sich die Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), der derzeit über 179 verschiedene Fachgesellschaften der Medizin angehören, als Forum für Leitlinien etabliert (MacDonald et al. 1985). Sie nahm 1992 mit dem Ziel der Qualitätsverbesserung der klinischen Praxis und Forschung ihre Leitlinienarbeit auf. Auf der Webseite der AWMF sind derzeit über 734 Leitlinien der verschiedenen Fachgesellschaften publiziert. Auch die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die DGGG, ist hier vertreten. Sie hat im Jahr 1998 eine eigene Leitlinienkommission ins Leben gerufen, die die Qualität der Leitlinienentwicklung vorantreiben und eine

Abstimmung mit den Empfehlungen der AWMF gewährleisten soll. Dieser inzwischen länderübergreifenden Leitlinienkommission gehören seit 2015 auch Vertreter der OEGGG und der SGGG an.

Dieses Kapitel wird zunächst den Begriff der Leitlinie und dann den Prozess der Leitlinienentwicklung näher erläutern. Es soll helfen, einen Einblick in die Methodik der Leitlinienentwicklung und -beurteilung zu gewinnen und praktische Hilfen zu deren Nutzung bieten.

3.1 Definition und Abgrenzung

Leitlinie

Leitlinien („guidelines“) sind systematisch entwickelte Aussagen zur Unterstützung der Entscheidungsfindung von Ärzten und Patientinnen für eine angemessene Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen.

Leitlinien sollen klinisch Tätige und Patientinnen bei Entscheidungen in spezifischen Situationen der Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge unterstützen. Dadurch wird u. a. der Transfer der bestverfügbaren Evidenz in den Versorgungsalltag beschleunigt und die Transparenz medizinischer Entscheidungen gefördert. Sie werden entwickelt, indem zu speziellen Fragestellungen Wissen aus unterschiedlichen Quellen zusammengetragen und unter Berücksichtigung vorhandener Ressourcen gewertet wird. Die Identifizierung von Interessenskonflikten, die Diskussion gegensätzlicher Standpunkte und besonderer situativer Erfordernisse sind wichtige Bestandteile dieses Prozesses.

AWMF-Leitlinien werden in 3 Entwicklungsstufen eingeteilt (■ Tab. 3.1). Nur Stufe-3-Leitlinien gelten als evidenzbasiert.

➤ **Leitlinien werden von medizinischen Fachgesellschaften und nicht vom Gesetzgeber erstellt und publiziert. Sie**

Tab. 3.1 Entwicklungsstufen von Leitlinien (Stufenschema nach AWMF Regelwerk)

Stufe	Kennzeichen
Stufe 3	Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie Mit allen Elementen der systematischen Entwicklung (Logik/klinische Algorithmen, repräsentatives Gremium, systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, strukturierte Konsensusfindung)
Stufe 2 S2e S2k	Konstrukte von systematischen Konsensusprozessen Evidenzbasierte Leitlinie Durch eine systematische Recherche, Auswahl und Bewertung von Literatur Konsensbasierte Leitlinie , Durch ein repräsentatives Gremium, strukturierte Konsensusfindung
Stufe 1	Handlungsempfehlungen von Expertengruppen

entbinden nicht von der Überprüfung der individuellen Anwendbarkeit im konkreten Fall. Sie dienen lediglich als Entscheidungshilfen, von denen in begründeten Fällen nicht nur abgewichen werden kann, sondern sogar muss, und sind rechtlich nicht verbindlich.

Dies unterscheidet sie von **Richtlinien**, die vom Gesetzgeber oder untergesetzlichen Normgebern wie dem Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) oder der Bundesärztekammer erlassen werden (Muche-Borowski und Kopp 2015). Vom GBA liegen die Mutterschafts- und die Krebsfrüherkennungsrichtlinie vor; die Bundesärztekammer hat Richtlinien zur assistierten Reproduktion und zur Transfusions- und Transplantationsmedizin veröffentlicht. Eine Verwechslung der beiden Begriffe begünstigt der amerikanische Sprachgebrauch: Hier wird der Begriff „guideline“ sowohl für Leitlinien als auch für Richtlinien verwendet. In der Amtssprache der EU wird hingegen nach Verbindlichkeit differenziert:

- „guideline“ = „Leitlinie“,
- „directive“ = „Richtlinie“.

Richtlinie

Richtlinien („directives“) sind Regelungen des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurden. Sie sind für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich. Ihre Nichtbeachtung zieht definierte Sanktionen nach sich [Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), 1997].

Inwieweit Prinzipien der Leitlinienentwicklung auf die Formulierung von Richtlinien anwendbar sind, ist fraglich.

Wie unterschiedlich die jeweiligen Vorgaben sein können, zeigte bis 2012 das Beispiel des Hyperglykämiescreenings in der Schwangerschaft. Während in der deutschen Mutterschafts-Richtlinie der Urintest zum Screening auf Gestationsdiabetes vorgegeben war, wurde dieser in keiner aktuellen Leitlinie mehr empfohlen. Im März 2012 wurde der leitliniengerechte Blutzuckertest zum Screening auf Gestationsdiabetes in die deutsche Mutterschaftsrichtlinie aufgenommen.

3.2 Leitlinienentwicklung

Die obersten Gebote der evidenzbasierten Leitlinienentwicklung sind Systematik und Transparenz. Hierauf basieren alle Schritte der Entwicklung von der Zusammensetzung der Panels über die Identifikation und Bewertung der Evidenz, Konsensfindung und Formulierung bis zur Implementierung (Übersicht „Ablaufschema der Leitlinienentwicklung“). Ein wichtiges Charakteristikum evidenzbasierter Leitlinien ist ihre befristete Gültigkeit (z. B. ist die Gültigkeit der AWMF-Leitlinien auf fünf Jahre begrenzt) und ihre turnusmäßige Revision.

Ablaufschema der Leitlinienentwicklung (AWMF-Regelwerk)

1. Planung und Organisation
 - Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas
 - Zielorientierung der Leitlinie
 - Stufenklassifikation (S1, S2e, S2k, S3)
 - Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen
 - Formulierung von klinisch relevanten Fragestellungen
 - Erklärung von und Umgang mit Interessenskonflikten
2. Anmeldung
 - Anmeldung beim AWMF-Leitlinienregister
3. Leitlinienentwicklung
 - Konstituierende Treffen
 - Systematische Evidenzbasierung, Recherche, Auswahl und methodische Bewertung bereits vorhandener Leitlinien und deren Aufbereitung
 - Recherche, Auswahl und methodische Bewertung von Literatur und deren Aufarbeitung
 - Strukturierte Konsensfindung
 - Graduierung der Empfehlungen

4. Redaktion
 - Klarheit und Gestaltung
 - Externe Begutachtung
 - Gesamtverabschiedung
 - Lang-, Kurz- und Patientenversion
 - Leitlinien-Report
5. Implementierung und Evaluierung
6. Fortschreibung und Aktualisierung
7. Publikation
 - Einreichung zur Publikation beim AWM
 - Leitlinien-Prädikat der AWMF

Derzeit gibt es acht aktuelle AWMF S3-Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Fünf befassen sich mit Themen der gynäkologischen Onkologie, zwei mit einer operativen und eine mit einer geburtshilflichen Thematik (siehe Übersicht 2.5). Für diese acht S3-Leitlinien sowie für einige S2-Leitlinien wurde jeweils ein separater Methodenreport publiziert, der die Entwicklung dieser Leitlinien transparent und anschaulich dokumentiert.

3.2.1 Initiative und Vorbereitung

3.2.1.1 Probleme identifizieren und priorisieren

Die klassische evidenzbasierte Medizin setzt sich mit einer spezifischen klinischen Frage einer individuellen Patientin auseinander. Im Vergleich dazu bieten Leitlinien Entscheidungshilfen für eine Vielzahl verwandter klinischer Situationen und Patientengruppen. Die zu bearbeitenden Themen werden von den Fachgesellschaften bestimmt.

Die AWMF empfiehlt unter dem Stichwort „Logik“ die Anwendung klinischer Algorithmen zur Formulierung der Ausgangsfragen: Ärztliche Probleme sollten in „endliche Schritte unter Verwendung von Wenn-dann-Bedingungen“ aufgegliedert

werden und dabei sowohl typische als auch spezielle Patientengruppen berücksichtigen.

3.2.1.2 Zusammensetzung von Leitliniengruppen

Bei S3-Leitlinien erfolgt eine interdisziplinäre Zusammensetzung der Leitliniengruppe mit Vertretern aller für das klinische Problem relevanten Fachgesellschaften. Darüber hinaus wird empfohlen, Vertreter anderer Berufs- und Interessensgruppen zu beteiligen. So sehen die AWMF-Richtlinien die Mitarbeit von Rechercespezialisten, Epidemiologen und Sozialpsychologen vor. Inzwischen beteiligen sich auch in Deutschland zunehmend Patientenvertreter an der Leitlinienentwicklung. Über die fachliche Bereicherung hinaus erwartet man hier von einer Verbesserung der Akzeptanz der Leitlinien.

Unter den Herausgebern der Mammakarzinom-Leitlinie sind die relevanten Fachgesellschaften und Berufsverbände; daneben waren an der Erstellung auch die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V., die Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK), das BRCA-Netzwerk e. V., der Deutsche Verband für Physiotherapie e. V., Vertreter der Schweizer und der österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie vier Patientenvertreterinnen, von der Frauenselbsthilfe nach Krebs und dem Arbeitskreis Frauengesundheit, beteiligt. Methodisch begleitet wurde die Erstellung durch Vertreter der Epidemiologie und Biometrie sowie durch Methodiker des Leitlinienprogramms Onkologie und der AWMF.

Ein Blick auf die Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG zeigt, dass das Gewicht auf der Repräsentanz von Berufsverband und Fachgesellschaften liegt (Übersicht „Zusammensetzung der Leitlinienkommission“). Die Beteiligung weiterer Berufsfelder, Betroffener oder eines Methodikers ist fakultativ.

Zusammensetzung der Leitlinienkommission der DGGG (nach der Geschäftsordnung)

- Leitlinienbeauftragter
- Stellvertretender Leitlinienbeauftragter
- Präsident und Vorstand der DGGG
- Je zwei Vertreter der verschiedenen Säulen der DGGG:
 - gynäkologische Onkologie
 - wiederherstellende und plastische Gynäkologie
 - operative Gynäkologie
 - Reproduktionsmedizin
 - gynäkologische Endokrinologie
 - Urogynäkologie
 - Pränatalmedizin
 - konservative Gynäkologie (Psychosomatik)
 - Geburtsmedizin
- zwei Vertreter des jungen Forums
- zwei Vertreter der BLFG (Bundesarbeitsgemeinschaft Leitende Ärzte in Frauenheilkunde und Geburtshilfe e. V.)
- zwei Vertreter des BVF (Berufsverband der Frauenärzte)
- zwei österreichische Vertreter (OEGGG)
- zwei schweizerische Vertreter (SGGG)
- zwei Ehrevorsitzende
- das DGGG-Leitliniensekretariat

3.2.1.3 Festlegung der Konsensfindung

Das Ziel der Entwicklung einer Leitlinie ist die Formulierung konkreter Handlungsempfehlungen. Unterschiedliche Standpunkte, Diskrepanzen in der Datenlage und abweichende Positionen in der Gewichtung müssen zu einem Konsens geführt werden. Zur Konsensusfindung stehen aus der Sozialpsychologie verschiedene wissenschaftlich begründete Formen zur Verfügung (Übersicht „[Methoden der Konsensusfindung](#)“). Die Art

Tab. 3.2 Beispiel einer Evidenzklassifikation

Stufe	Evidenztyp
Ia	Wenigstens ein systematischer Review auf der Basis methodisch hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien (RCT)
Ib	Wenigstens ein ausreichend großer, methodisch hochwertiger RCT
IIa	Wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
IIb	Wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasi-experimenteller Studien
III	Mehr als eine methodisch hochwertige nicht-experimentelle Studie
IV	Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommissionen; beschreibende Studien

der Entscheidungsfindung muss vor Beginn der Gruppenarbeit festgelegt und in der Leitlinie beschrieben sein, um die Nachvollziehbarkeit der Entscheidungen zu gewährleisten (Koop 2010). Bei der S3-Leitlinie zum Mammakarzinom, die in ihrer aktuellen Form sowohl die Früherkennung als auch die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms umfasst, wurde ein nominaler Gruppenprozess unter Leitung unabhängiger Moderatoren, bei der S3-Leitlinie zum Gestationsdiabetes die Methode der Konsensuskonferenz gewählt.

Methoden der Konsensusfindung

– Nominaler Gruppenprozess

- Gruppenentscheidungsprozess, bei dem zunächst von allen Teilnehmern schriftliche Antworten zu vorgegebenen Problemen verfasst werden
- Anschließend Veröffentlichung der Einzelmeinungen als anonyme Liste, Stellungnahmen aller Beteiligten nacheinander in einer Gesprächsrunde
- Gegebenenfalls mehrfache Wiederholung dieser Schritte

– Delphi-Methode

- Interaktive Umfragemethode mit kontrolliertem Feedback und Befragung anonymisierter Experten

- Typisch sind mehrere Befragungsrunden mit zwischenzeitiger systematischer Zusammenfassung, Modifikation und Kritik der individuellen Meinungen

– Konsensuskonferenz

- Offene Diskussion, z. B. in Arbeitsgruppen, nach ausführlicher Vorbereitung
- Versuch der Konsensfindung, anschließend offizielle Bekanntmachung, auch in Form einer Publikation in peer reviewed journals

3.2.2 Sichtung und Beurteilung der Evidenz

3.2.2.1 Literatursuche

Vergleichbar der Literaturrecherche für systematische Übersichten erfordert die Evidenzsichtung auch für Leitlinien eine umfassende Suche nach Studien zu allen wesentlichen Fragestellungen, die in den klinischen Algorithmen formuliert werden, um eine unverzerrte Sicht zu gewährleisten. Im Gegensatz zur klassischen Leitlinienrunde, bei der die Protagonisten Studienmaterial eigener Wahl beitragen können, erfordern S3-Leitlinien eine Offenlegung der Quellen einschließlich

einer elektronischen Suchstrategie. Hierfür empfiehlt es sich, Rechercheexperten hinzuzuziehen.

3.2.2.2 Bewertung der Evidenz und Einteilung der Evidenzgüte

Die Hierarchisierung von Evidenz gehört zu den zentralen Kennzeichen einer evidenzbasierten Leitlinie. Hier hat über die Jahre eine deutliche Entwicklung stattgefunden. Inzwischen existieren mehrere Klassifikationssysteme nebeneinander. Ein typisches Beispiel einer Evidenzklassifikation der „1. Generation“ findet sich in ■ Tab. 3.2 (McCormick und Fleming 1992).

Diese Einteilung bezieht sich auf die grundsätzliche Eignung eines Studiendesigns, durch Vermeidung systematischer Fehler (Bias) zu validen Ergebnissen zu kommen. Bei Fragen der Therapie oder Prävention ist die randomisierte klinische Studie diesbezüglich theoretisch das optimale Design. Für andere Fragestellungen gelten andere Kriterien. Daher ist das gezeigte Schema nicht ohne Weiteres auf Probleme der Diagnose, Prognose oder unerwünschten Wirkungen übertragbar. Auch bleibt unklar, wie Evidenz zu klassifizieren ist, wenn Studien wesentliche methodische Schwächen aufweisen oder mehrere Studien zur gleichen Fragestellung inkonsistente Ergebnisse zeigen (Heterogenität).

Während die erste Version der Brustkrebsfrüherkennungs-Leitlinie noch eine ähnliche Klassifikation verwendete, nutzt die aktualisierte Version der Mammakarzinom-Leitlinie die wesentlich differenzierteren Empfehlungen des Oxford Centre for Evidence-based

Medicine (CEBM). Diese berücksichtigen die Erfordernisse unterschiedlicher Fragestellungen, ermöglichen Abzüge bei methodischen Schwächen oder Heterogenität von Studienergebnissen und unterscheiden in ihrer aktuellen Version von 2009 zehn Evidenzgrade. Das ausführliche Schema findet sich auf ► www.cebm.net.

3.2.2.3 Stärke der Empfehlungen

Einteilungen der Evidenzgüte beziehen sich auf die methodische Qualität der vorhandenen Evidenz. Die Stärke einer Empfehlung ist jedoch noch von weiteren Faktoren abhängig. Aus diesem Grund nehmen viele Leitlinienentwickler eine zusätzliche Klassifikation der Empfehlungsstärke vor. Das Beispiel in ■ Tab. 3.3 wird häufig in Kombination mit der einfachen Klassifikation in ■ Tab. 3.2 verwendet.

Unberücksichtigt bleiben dabei weiterhin die Stärke des Effektes, die Relevanz des untersuchten Endpunktes und die Abwägung von Wirksamkeit und möglichen Nebenwirkungen. Darüber hinaus sind die verfügbaren Ressourcen, ethische Überlegungen und die Praktikabilität und Anwendbarkeit im konkreten Umfeld als mögliche Einflussfaktoren denkbar (Werteebene).

3.2.3 Entscheidungsfindung und Formulierung der Leitlinien

3.2.3.1 Integration der Werteebene

Die SIGN-Gruppe (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) fasst die Aspekte,

■ Tab. 3.3 Klassifikation der American Society of Clinical Oncology (ASCO). (Nach Desch et al. 1999)

Grad	Empfehlungsgrad
A	Evidenz der Güteklasse I oder konsistente Ergebnisse von vielen Studien der Klasse II, III oder IV
B	Evidenz der Güteklasse II, III oder IV mit weitgehend konsistenten Ergebnissen
C	Evidenz der Güteklasse II, III oder IV mit inkonsistenten Ergebnissen
D	Wenig oder keine systematische empirische Evidenz

die bei der Formulierung von Leitlinien berücksichtigt werden müssen, wie folgt zusammen (Übersicht). In 2013 entschloss sich SIGN statt der bis dahin angewendeten ABCD-Klassifikation (■ Tab. 3.3) das GRADE-System (► Abschn. 3.2.3.2) bei der Entwicklung von Leitlinien anzuwenden.

Relevante Aspekte der Leitlinienentwicklung (nach SIGN)

- Umfang, Qualität und Konsistenz der Evidenz
- Verallgemeinerbarkeit der Studienergebnisse
- Unmittelbarkeit des Bezugs auf die Zielgruppe der Leitlinie
- Klinische Wirkung – Ausmaß der Wirkung und der benötigten Ressourcen in der Zielgruppe
- Durchführbarkeit – wie praktikabel ist die Umsetzung der Leitlinie im Kontext des deutschen Gesundheitssystems?

3.2.3.2 GRADE-System

Um der Komplexität der Integration von methodischer Qualität, Effektstärke und Werteebene gerecht zu werden, bedarf es einer standardisierten Vorgehensweise, die die unterschiedlichen Aspekte berücksichtigt. Seit dem Jahr 2000 hat die internationale GRADE-Arbeitsgruppe (**G**rad**i**ng of **R**ecom**m**endations **A**ssessment, **D**evelopment and **E**valuation) es sich zur Aufgabe gemacht, die bisher nebeneinander existierenden Klassifikationen zu ordnen und weitere wichtige Aspekte wie Relevanz und Durchführbarkeit zu berücksichtigen (Atkins et al. 2005; Guyatt et al. 2008, 2011).

Das GRADE-System ermöglicht eine Anpassung der Evidenzqualität an Qualität und Gesamtstudienlage unter Berücksichtigung der Werteebene. Auch hier wird die Evidenzqualität für eine Problemstellung grundsätzlich

zunächst hoch klassifiziert, wenn RCTs vorliegen. Die Evidenz von Beobachtungsstudien wird als gering, sonstige Evidenzquellen werden als sehr gering klassifiziert. Zusätzlich sind Anpassungen je nach Studiengüte, Effektstärke und Umfang der Datenlage vorgesehen. So werden Abzüge erteilt für Fehler in Studien-design und -ausführung, für Unsicherheiten in der Umsetzung und Übertragbarkeit der Ergebnisse und für inkonsistente Ergebnisse der betrachteten Studien. Umgekehrt führen ausgeprägte Effekte (sehr stark: $RR > 5,0$ bzw. $< 0,2$, stark: $RR > 2,0$ oder $< 0,5$) oder der Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung jeweils zu einer entsprechenden Heraufstufung der Evidenzklasse. Nach Integration von Einstufungen der klinischen Relevanz, der ökonomischen Umstände und Praktikabilität resultieren konkret gewichtete Empfehlungen.

3.3 Verbreitung und Umsetzung von Leitlinien

Um die Attraktivität und eine flächen-deckende Umsetzung von Leitlinien zu fördern, werden die Leitlinien an die Bedürfnisse unterschiedlicher Nutzer angepasst und in anwenderspezifischen Versionen veröffentlicht. Die Leitlinie zum Zervixkarzinom ist als Lang- und Kurzversion, als Patientenleitlinie, mit Leitlinienreport, mit Evidenzbericht und als Dia-Version zugänglich. Die Leitlinie zum Gestationsdiabetes stellt darüber hinaus auch eine Praxisempfehlung und Einlagebögen für den Mutterpass zur Verfügung. Andere Leitlinie gibt es zusätzlich auch als Kitteltaschen-version und von der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) auch als App.

Die aktuellen Leitlinien der DGGG werden auf der Seite der AWMF publiziert. Dort werden die Leitlinien ein Jahr nach Ablauf der Gültigkeit gestrichen. Um auch langfristig den Zugriff auf die Leitlinien zu ermöglichen, archiviert die DGGG alle Leitlinien und Stellungnahmen und erlaubt den

öffentlichen Zugriff über seine Webseite. In den ersten Jahren wurden Kurzversionen der Leitlinien in der Zeitschrift *Der Frauenarzt* veröffentlicht, 2014 wurde der Wechsel zum Peer-Review-Journal *Geburtshilfe und Frauenheilkunde (GebFra)* beschlossen. Seither publizierte Leitlinien sind nun auch in englischer Sprache international in MEDLINE gelistet und zitierfähig.

Die Publikation einer Leitlinie ist der erste Schritt. Daran schließt sich z. B. für die S3-Leitlinie Mammakarzinom ein komplexer Implementierungs- und Evaluationsplan inklusive Effektivitätsanalyse an (Albert et al. 2004; Wöckel et al. 2010; Holczek und Brenner 2014). Bei der Früherkennung des Mammakarzinoms, dem Mammografiescreening, besteht aufgrund von zwei Aspekten eine besondere Situation. Zum einen entstand dieses Projekt im Zusammenhang mit dem Bericht des Sachverständigen 2001 zur Fehl-, Über- und Unterversorgung. Dadurch lagen bereits vor Leitlinienimplementierung Basisdaten zur Versorgungssituation vor. Zum anderen geht es um eine Intervention bei gesunden Frauen, die auf der Bevölkerungsebene weitergehende Auswirkungen nach sich zieht, als dies bei klinischen Fragestellungen üblicherweise der Fall ist. In diesem Zusammenhang konnte auf verschiedene bereits bestehende Projekte und Strukturen aufgebaut werden. Ein Beispiel ist das Modellprojekt „Brustgesundheit Hessen“. In einer umfangreichen Befragung von symptomlosen Frauen, Brustkrebsbetroffenen und verschiedenen Arztgruppen in Hessen wurde die Zufriedenheit mit dem Screening und der Versorgung untersucht. Als weitere Bausteine sind Qualitätszirkel, Laienschulungen und Feldstudien in verschiedenen deutschen Städten zu nennen. Die Übersicht zeigt die aktuellen neun Qualitätsindikatoren, die zur Überprüfung des Leitlinieneffektes auf eine verbesserte Versorgung gewählt wurden (Übersicht „Qualitätsindikatoren S3-Leitlinie Mammakarzinom“).

Die Qualitätsindikatoren der S3-Leitlinie zum Mammakarzinom (gültig bis 11/2022)

1. Weiterbehandlung der im Screening detektierten Mammakarzinome in zertifizierten Brustzentren
2. Prätherapeutische histologische Sicherung
3. Axilläre Lymphknotenentfernung bei DCIS
4. Endokrine Therapie als erste Therapieoption beim steroidrezeptorpositivem metastasierten Mammakarzinom
5. Indikation zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie
6. Therapie der axillären Lymphabflussgebiete bei pN1 mi
7. Durchgeführte Strahlentherapie nach BET
8. Endokrine Therapie bei rezeptorpositivem Befund
9. Trastuzumab-Therapie bei HER-positivem Befund

3.4 Beurteilung von Leitlinien

Im Juni 2005 wurde das Deutsche Leitlinien-Bewertungsinstrument (DELBI) veröffentlicht. Es entstand auf der Grundlage eines vom Europarat angestoßenen internationalen Statements (AGREE – Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation in Europe) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und dem Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) und ersetzte die im Jahr 2000 im *Deutschen Ärzteblatt* veröffentlichte Checkliste „Methodische Qualität von Leitlinien“. Im Jahr 2008 wurden die initial sieben DELBI-Domänen durch die Domäne 8 „Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung bei Verwendung existierender

Leitlinien“ erweitert. Die Langfassung ist unter ► www.leitlinien.de/leitlinien-grundlagen/leitlinienbewertung/delbi einzusehen.

3

3.4.1 Kriterien der Leitliniengüte nach DELBI

1. Geltungsbereich und Zweck
 - a. Das Gesamtziel der Leitlinie ist differenziert beschrieben.
 - b. Die in der Leitlinie behandelten medizinischen Fragen/Probleme sind differenziert beschrieben.
 - c. Die Patientinnen, für die die Leitlinie gelten soll, sind eindeutig definiert.
2. Beteiligung von Interessengruppen
 - a. Die Entwicklergruppe der Leitlinie schließt Mitglieder aller relevanten Berufsgruppen ein.
 - b. Die Ansichten und Präferenzen von Patientinnen wurden ermittelt.
 - c. Die Anwenderzielgruppe der Leitlinie ist definiert.
 - d. Die Leitlinie wurde in einer Pilotstudie von Mitgliedern der Anwenderzielgruppe getestet.
3. Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung
 - a. Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt.
 - b. Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben.
 - c. Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.
 - d. Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt.
 - e. Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
 - f. Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden.
 - g. Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben.
4. Klarheit und Gestaltung
 - a. Die Empfehlungen der Leitlinie sind spezifisch und eindeutig.
 - b. Die verschiedenen Handlungsoptionen für das Versorgungsproblem sind dargestellt.
 - c. Schlüsselempfehlungen der Leitlinie sind leicht zu identifizieren.
 - d. Es existieren Instrumente bzw. Materialien, die die Anwendung der Leitlinie unterstützen.
5. Generelle Anwendbarkeit
 - a. Die möglichen organisatorischen Barrieren gegenüber der Anwendung der Empfehlungen werden diskutiert.
 - b. Die durch die Anwendung der Empfehlungen der Leitlinie möglicherweise entstehenden finanziellen Auswirkungen werden berücksichtigt.
 - c. Die Leitlinie benennt wesentliche Messgrößen für das Monitoring und/oder die Überprüfungskriterien
6. Redaktionelle Unabhängigkeit
 - a. Die Leitlinie ist redaktionell von der (den) finanzierenden Organisation(en) unabhängig.
 - b. Interessenkonflikte von Mitgliedern der Leitlinienentwicklungsgruppe wurden dokumentiert.
7. Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem
 - a. Es liegen Empfehlungen zu präventiven, diagnostischen, therapeutischen und rehabilitativen Maßnahmen in den verschiedenen Versorgungsbereichen vor.
 - b. Es existieren Angaben, welche Maßnahmen unzumutbar, überflüssig oder obsolet erscheinen.
 - c. Die klinische Information der Leitlinie ist so organisiert, dass der Ablauf des medizinischen Entscheidungsprozesses systematisch nachvollzogen wird und schnell erfassbar ist.
 - d. Es ist eine Strategie/ein Konzept für die einfache Zugänglichkeit und für die Verbreitung der Leitlinie dargelegt.
 - e. Ein Konzept zur Implementierung der Leitlinie wird beschrieben.

- f. Der Leitlinie ist eine Beschreibung des methodischen Vorgehens (Leitlinien-report) hinterlegt.
8. Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung bei Verwendung existierender Leitlinien
 - a. Bei der Suche nach existierenden Leitlinien wurden systematische Methoden angewandt.
 - b. Die Auswahl der als Evidenzquellen verwendeten Leitlinien (sogenannte Quellleitlinien) ist transparent und explizit begründet.
 - c. Die Qualität der Quellleitlinien wurde überprüft.
 - d. Es wurden systematische Aktualisierungsrecherchen zu den Quellleitlinien durchgeführt.
 - e. Modifikationen von Empfehlungen der Quellleitlinien sind eindeutig benannt und begründet.

3.5 Aktuelle Leitlinien in der Gynäkologie und Geburtshilfe in Deutschland

In seiner Übersichtsarbeit im Jahr 2002 zählte Vetter 23 S1-Leitlinien in der Geburtshilfe (S1: expertenbasierte Handlungsanweisungen). Heute stehen im Bereich Gynäkologie und Geburtshilfe 66 AWMF-Leitlinien zur Verfügung. Davon stammen 20 federführend von der DGGG: acht S3-Leitlinien, eine S2e-Leitlinie, zehn S2k-Leitlinien und derzeit noch eine S1-Leitlinie, deren Gültigkeit Ende 2019 ablaufen wird. 2016 hat die DGGG Leitlinienkommission beschlossen, keine S1-Handlungsempfehlungen mehr zu verfassen. Die bearbeiteten Leitlinien sollen bevorzugt auf S2k, in besonderen Fällen auf dem deutlich aufwendigeren S2e- oder S3-Niveau (nach AWMF-Regelwerk) erarbeitet werden. (Übersicht „Derzeitige AWMF-DGGG-S-3-Leitlinien im Bereich Gynäkologie und Geburtshilfe“).

Derzeitige AWMF-DGGG-S3-Leitlinien im Bereich Gynäkologie und Geburtshilfe (Stand 05/2019)

Gynäkologische Onkologie

- Prävention des Zervixkarzinoms (10/2020)
- Zervixkarzinom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit ... (10/2019)
- Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom (04/2023)
- Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren (01/2022)
- Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (11/2022)

Operative Gynäkologie

- Brustrekonstruktion mit Eigengewebe (03/2020)
- Hystektomie, Indikation und Methodik (12/2019)

Geburtshilfe

- Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge (02/2023)

3.6 Leitlinien und Expertenbriefe in der Gynäkologie und Geburtshilfe in der Schweiz

Die wissenschaftliche, praktische und ethische Entwicklung der Gynäkologie und Geburtshilfe in der Schweiz ist eine zentrale Aufgabe der Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Hierfür erarbeitet und publiziert die Gynécologie Suisse die entsprechenden medizinischen Grundlagen in Form von Standards, Guidelines, Expertenbriefen oder Patientinneninformationen. *Guidelines* sind Leitlinien zu medizinischen Themen, die die Behandlungsprozesse sowie

die Entscheidungsfindung unterstützen. Seit 2016 erfolgt die Ausarbeitung dieser Leitlinien im Bereich der Gynäkologie und Geburtshilfe durch die gemeinsame Dreiländerleitlinienkommission der SGGG, OEGGG und DGGG. *Expertenbriefe* der Kommission Qualitätssicherung der SGGG werden durchnummeriert veröffentlicht und bündeln Fachwissen als Handlungsanleitungen (s. ■ Tab. 3.1) für zahlreiche Diagnosestellungen und Behandlungen und geben nützliche Hinweise für die verschiedensten medizinischen Therapien. Diese zwei bis drei Seiten langen Expertenbriefe sind mit Evidenzlevel, entsprechend ■ Tab. 3.2, versehen und schließen mit einer Zusammenfassung und Empfehlungen. Im Sinne der Transparenz erfolgt eine Angabe möglicher Interessenskonflikte der Autoren im Hinblick auf den Expertenbrief. Vor Veröffentlichung erfolgt durch das Generalsekretariat der SGGG eine französische respektive eine deutsche Übersetzung. Wie auch die DGGG publiziert und archiviert die SGGG ihre bestehenden Leitlinien und Expertenbriefe, nach Ablauf ihrer Gültigkeit mit einem entsprechenden Hinweis, auf ihrer Webseite.

Neben den Veröffentlichungen für das Fachpersonal gibt die SGGG auch evidenzbasierte *Patientinneninformationen* heraus, die über Nutzen, Risiken und Nebenwirkungen von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden orientieren.

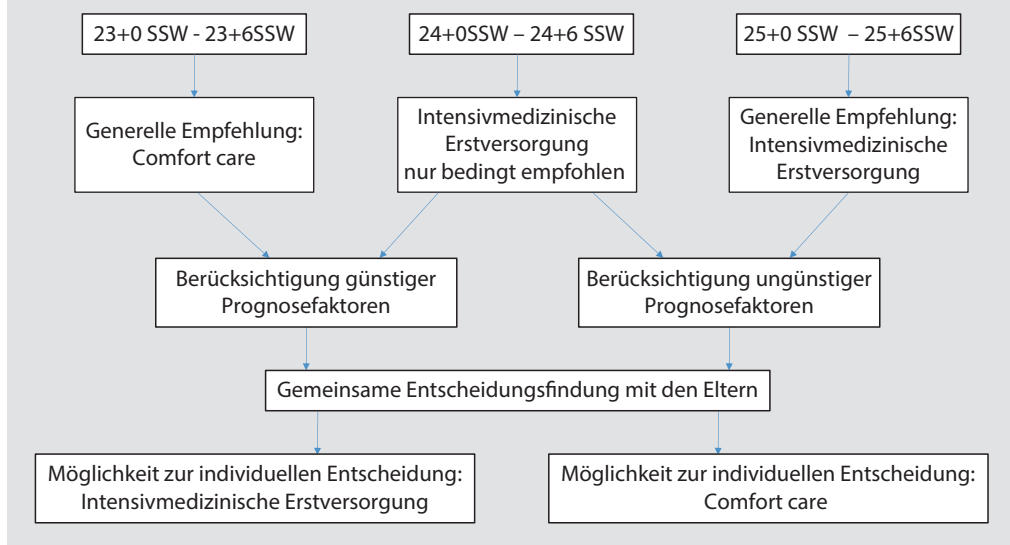
Die Schweizer Empfehlung zur perinatalen Versorgung Neugeborener an der Grenze zur Lebensfähigkeit zwischen 22 und 26 kompletten Schwangerschaftswochen (SSW) von 2002 wurde 2011 überarbeitet. Die Schweizer Gesellschaft für Neonatologie hat unter Mitarbeit der SGGG, der Schweizerischen Gesellschaft für Entwicklungspädiatrie, des Schweizer Hebammenverbands sowie Experten der relevanten Fachdisziplinen diese

Empfehlung (Berger et al. 2011) federführend entwickelt. Die endgültige Version wurde zusätzlich von der zentralen Ethikkommission der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften abgesegnet. Die Empfehlung berücksichtigt bei der komplexen Entscheidungsfindung mit der Schwangeren für das ungeborene Kind auch ethische Überlegungen hinsichtlich der ärztlichen Aufgabe Leben zu erhalten in einer Situation prognostischer Unsicherheit und hinsichtlich der gesellschaftlichen Perspektive der Verteilung limitierter Ressourcen im Gesundheitssystem. Zum Erreichen einer für alle Beteiligten tragbaren Entscheidung schlägt die Empfehlung präpartal eine kontinuierliche Kommunikation zwischen den betreuenden Disziplinen, Geburtshilfe und Neonatologie, und den beiden Elternteilen und deren gemeinsame, schrittweise Entscheidungsfindung vor.

Abgestuft nach Schwangerschaftswoche lauten die Empfehlungen:

- Zwischen der 22 + 0 und 23 + 6 SSW wird generell eine palliative Versorgung im Sinne von „comfort care“ des Neugeborenen empfohlen.
- Zwischen der 24 + 0 und 24 + 6 SSW wird eine intensivmedizinische Erstversorgung nur bedingt empfohlen. Es handelt sich um eine Grauzone, die einer individuellen Einschätzung bedarf und während derer der Wunsch der Eltern nach Verzicht von intensivmedizinischen Maßnahmen respektiert wird.
- Zwischen 25 + 0 und 25 + 6 SSW gilt generell die Empfehlung zur intensivmedizinischen Erstversorgung. Bei Vorliegen ungünstiger Begleitumstände besteht in dieser Woche noch die Möglichkeit, sich gemeinsam mit den Eltern auf eine palliative Versorgung zu einigen.

Titel: Flowchart zur Schweizer Empfehlung zur perinatalen Erstversorgung an der Grenze zur Lebensfähigkeit (gekürzt nach Berger et al 2011)



Flowchart zur Schweizer Empfehlung zur perinatalen Erstversorgung an der Grenze zur Lebensfähigkeit (gekürzt nach Berger et al. 2011)

3.7 Zusammenfassung

Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen mit konkreten Handlungsempfehlungen. Sie sollen Ärzte und Patientinnen bei der Entscheidung in spezifischen Situationen der Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge unterstützen. Je nach Evidenzlevel werden sie in 3 Stufen eingeteilt:

- S1 = Expertenmeinung
- S2 = Resultat systematischer Konsensusprozesse
- S3 = evidenzbasierte Leitlinie.

Systematik und Transparenz in ihrer Entwicklung sind von zentraler Bedeutung für ihre Qualität und Akzeptanz. Auf die Entwicklung folgen die Verbreitung, die Implementierung und die Evaluierung der Leitlinie. Weitere Kennzeichen der evidenzbasierten Leitlinie sind ihre befristete Gültigkeit und turnusmäßige Revision.

3.8 Ressourcen – nützliche Weblinks

- Tab. 3.4.

Tab. 3.4 Nützliche Weblinks

Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	► www.awmf.org/leitlinien
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	► www.dggg.de
Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)	► www.sggg.ch
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	► www.sign.ac.uk
Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)	► www.gradeworkinggroup.org
Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation in Europe	► www.agreetrust.org
Deutsches Leitlinien-Bewertungs-Instrument (DELBI)	► www.leitlinien.de/leitlinien-grundlagen/leitlinienbewertung/delbi
Guidelines International Network	► www.g-i-n.net

Literatur

- Albert US, Koller M, Lorenz W et al (2004) Konzept für die Implementierung und Evaluation der Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 98(5):347–359
- Atkins D, Briss PA, Eccles M et al (2005) Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res* 5(1):25
- Berger T, Bernet V, Alama S, Fauchère J-C, Hösli I et al (2011) Perinatal care at the limit of viability between 22 and 26 completed weeks of gestation in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 141:w13280
- Desch CE, Benson AB III, Smith TJ et al (1999) Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American society of clinical oncology. *J Clin Oncol* 17(4):1312
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al (2008) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336(7650):924–926
- Guyatt G, Oxman A, Akl E, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, deBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann H (2011) GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 64(4):383–394
- Holleczer B, Brenner H (2014) Provision of breast cancer care and survival in Germany – results from a population-based high resolution study from Saarland. *BMC Cancer* 14:757
- Koop I (2010) Konsensusfindung in evidenzbasierten Leitlinien – vom Mythos zur rationalen Strategie. *Z Arztl Fortbild Qual Gesundheitswesen (ZaeFQ)* 101(2007):89–95
- MacDonald D, Grant A, Sheridan-Pereira M, Boylan P, Chalmers I (1985) The Dublin randomized controlled trial of intrapartum fetal heart rate monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 152(5):524–539
- McCormick KA, Fleming B (1992) Clinical practice guidelines. The agency for health care policy and research fosters the development of evidence-based guidelines. *Health Prog* 73(10):30–34
- Muche-Borowski C, Kopp I (2015) Medizinische und rechtliche Verbindlichkeit von Leitlinien. *Z Herz-Thorax- Gefäßchirurgie* 29:116–120
- Nothacker M, Muche-Borowski C, Kopp I (2014) 20 Jahre ärztliche Leitlinien in Deutschland – was haben sie bewirkt? *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswesen (ZEFQ)* 108:550–559
- Vetter K (2002) Leitlinien der Geburtshilfe in Deutschland. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 96(10):641–648
- Wöckel A, Kurzeder C, Geyer V, Novasphenny I, Wolters R, Wischnewsky M, Kreienberg R, Varga D (2010) Effects of guideline adherence in primary breast cancer – a 5-year multi-center cohort study of 3976 patients. *The Breast* 19(2):120–127

Vorsorge und Früherkennung in der Schwangerschaft

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 4 **Schwangerenvorsorge – 43**

Wolfgang Heyl und Jürgen Wacker

Kapitel 5 **Intrauterine und perinatale Infektionen – 63**

Hannes Hudalla, Christina Gesell und Johannes Pöschl



Schwangerenvorsorge

Wolfgang Heyl und Jürgen Wacker

- 4.1 Einführung – 44**
- 4.2 Untersuchung und Beratung während der Schwangerschaft – 44**
 - 4.2.1 Erstuntersuchung – 44
 - 4.2.2 Folgeuntersuchungen – 49
- 4.3 Erkennung und insbesondere Überwachung der Risikoschwangerschaften und Risikogeburten – 52**
 - 4.3.1 Nach Anamnese – 52
 - 4.3.2 Nach Befund (jetzige Schwangerschaft) – 53
- 4.4 Serologische Untersuchungen und Maßnahmen während der Schwangerschaft – 55**
 - 4.4.1 TPHA – 55
 - 4.4.2 HIV – 56
 - 4.4.3 Blutgruppe, Rhesus-Faktor und Antikörper-Suchtest – 56
 - 4.4.4 Rötelnantikörper – 56
 - 4.4.5 HBsAg nach der 32. SSW – 57
- 4.5 Ernährung und Lebensstil (Nahrungsmittelergänzung, Impfungen, Alkohol, Medikamente) – 57**
 - 4.5.1 Energie – und Nährstoffbedarf in der Schwangerschaft – 57
 - 4.5.2 Vermeiden von Schadstoffen in der Schwangerschaft – 58
- Literatur – 59**

4.1 Einführung

Gesunde Frauen, befragt nach ihren Erwartungen an ihre Schwangerschaft und Geburt, antworteten (Downe et al. 2016):

- Aufrechterhaltung der körperlichen und soziokulturellen Normalität
- Eine unauffällig verlaufende, gesunde Schwangerschaft
- Ein problemloser Übergang in effektive Geburtswehen und Geburt
- Eine positive Mutterschaft

Unbestritten ist, dass eine Schwangerenvorsorge im Vergleich zu keiner Vorsorge Leben retten kann. Dies konnte eindrucksvoll eine Beobachtungsstudie einer extrem religiösen Gruppe in den Vereinigten Staaten zeigen, die eine ärztliche Begleitung ihrer Schwangeren verweigerte (Kaunitz et al. 1984). Wenngleich die Daten noch aus den Jahren 1975–1984 stammen, sind die Ergebnisse nicht weniger eindrucksvoll. Während die perinatale Mortalität in der religiösen Gruppe mit 45/1000 Geburten bereits deutlich über der im Bundesstaat Indiana zur gleichen Zeit mit 18/1000 Geburten lag, waren die Zahlen der mütterlichen Mortalitätsraten noch erschreckender. In der religiösen Gruppe betrug diese unglaubliche 872/100.000 Lebendgeborene gegenüber 9/100.000 in Indiana.

In Deutschland ist die Schwangerenvorsorge gesetzlich durch die sogenannten „Mutterschaftsrichtlinien“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) geregelt. Dabei ist „... das vorrangige Ziel der ärztlichen Schwangerenvorsorge ... die frühzeitige Erkennung von Risikoschwangerschaften und Risikogeburten.“ (G-BA 2016).

Hierbei sollen ausdrücklich Ärzte, Krankenkassen und Hebammen zusammenwirken. Besondere Erwähnung findet neben der Vermeidung unnötiger Kosten auch die Forderung, dass nur Maßnahmen angewendet werden sollen, deren diagnostischer und vorbeugender Wert ausreichend gesichert ist. Aber gerade unter diesen gibt es auch Maßnahmen, die nicht ausreichend untersucht

oder gar evidenzbasiert sind. Dennoch werden sie, obwohl inzwischen kontrovers diskutiert, routinemäßig durchgeführt (Schild und Wacker 2013).

Die Mutterschaftsrichtlinien sind unterteilt in verschiedene Abschnitte, wobei vor allem die Abschnitte A–C in der vorliegenden Arbeit erwähnt und diskutiert werden:

A – Untersuchung und Beratung während der Schwangerschaft,

B – Frühzeitige Erkennung und besondere Überwachung von Risikoschwangerschaften,

C – Serologische Untersuchungen auf Infektionen und Blutgruppenserologische Untersuchungen

Die weiteren Abschnitte beziehen sich auf die Betreuung der Wöchnerinnen bzw. der Frauen nach Fehlgeburt und werden hier nicht erörtert.

4.2 Untersuchung und Beratung während der Schwangerschaft

4.2.1 Erstuntersuchung

Die Wahrnehmung der Erstuntersuchungen gilt als Parameter der guten mütterlichen Gesundheitsversorgung. Nach Schätzungen der WHO nehmen weltweit etwa 60 % der Frauen eine Erstvorsorge vor der 12. SSW wahr (Moller et al. 2017). Hier spielen natürlich Region, Bildungsstand und Einkommen eine entscheidende Rolle. Während in Entwicklungsländern weniger als 50 % der Frauen die Erstvorsorge in Anspruch nehmen, sind es in den Industrienationen über 80 %. Auch Frauen aus der höchsten Einkommensgruppe gehen zu über 80 % zur Erstvorsorge, während es in der untersten Einkommensgruppe gerade einmal 25 % sind (Moller et al. 2017).

Vordringlichste Aufgabe der Vorsorgeuntersuchung ist zunächst die Bestätigung der Schwangerschaft. Zumeist stellen sich die Frauen nach Ausbleiben der Regelblutung oder bei sonstigen unspezifischen Zeichen einer Schwangerschaft vor. Man unterscheidet prinzipiell **unsicher Schwangerschaftszeichen**,

wie z. B. morgendliche Übelkeit, Erbrechen, vermehrter Speichelfluss oder Harndrang von den sogenannten **sicheren Schwangerschaftszeichen**, wie sonografischer Nachweis der Schwangerschaft ab der 5. SSW, sonografische Darstellung fetaler Herzaktionen ab der 6. SSW, Auskultation kindlicher Herztöne ab der 12. SSW oder spürbare fetale Kindsbewegung ab der 18. SSW (Kainer 2007). Als **wahrscheinliche Schwangerschaftszeichen** werden Amenorrhö, Brustspannen oder typische Uteruszeichen bezeichnet. Bei letzteren handelt es sich eher um historische klinische Befunde wie z. B. das Piskacek-Zeichen, die einseitige Uterusvorwölbung durch ein stärkeres lokales

Wachstum am Ort der Einnistung. Eine gute Übersicht hierzu findet sich bei Kainer 2007.

In der heutigen Zeit wird man den transvaginalen Ultraschall zurate ziehen, mit dessen Hilfe sich auch die Fragen nach Sitz sowie Anzahl der Embryonen und ggf. der Chorionizität beantworten lassen.

4.2.1.1 Bestimmung des Gestationsalters

Üblicherweise wird das Gestationsalter bei Frauen mit regelmäßigen Zyklen unter Zuhilfenahme der Nägelschen Regel nach der letzten Periode berechnet. Dabei gilt bei 28-tägigem Zyklus:

$$\text{Entbindungstermin} = \text{erster Tag der letzten Regel} + 7 \text{ Tage} + 9 \text{ Monate}$$

Bei regelmäßigem, verkürztem oder verlängertem Zyklus wird die Differenz entsprechend abgezogen oder dazu addiert.

Wenn der Konzeptionszeitpunkt sicher bekannt ist, gilt:

$$\text{Entbindungstermin} = \text{erster Tag der letzten Regel} - 7 \text{ Tage} + 9 \text{ Monate}$$

Der berechnete Entbindungstermin wird nur in etwa 4 % tatsächlich getroffen (Kainer 2007). Hinzu kommen die nicht immer zuverlässigen Angaben der Patientin, sodass die zuverlässigste Methode der Bestimmung des Gestationsalters die Messung der Scheitel-Steiß-Länge mittels transvaginalen Ultraschall zwischen der 6. und 10. SSW ist. Überschreitet dieser Wert 84 mm, sollte nach den NICE Guidelines der Kopfumfang zur Berechnung herangezogen werden (NICE 2008).

4.2.1.2 Anamnese

Die Anamnese spielt eine wichtige Rolle in der Schwangerschaftsbetreuung. Sie ermöglicht dem betreuenden Arzt eine Abschätzung der zu erwartenden Risiken und erlaubt ggf. das frühzeitige Einleiten entsprechender Maßnahmen und spezieller zusätzlicher Untersuchungen.

Dazu werden im Mutterpass vordefinierte Punkte abgefragt. Man unterscheidet zwischen Familienanamnese, der eigenen Krankheitsvorgeschichte sowie Fragen nach vorangegangenen Schwangerschaften und Geburten.

Anhand der Auswertung der perinatalogischen Basiserhebungsbögen aus den Jahren 1998 bis 1999 konnte man die relative Verteilung der Risiken berechnen. Dabei wurden die Daten von insgesamt 426.376 Einlingsschwangerschaften aus 12 Bundesländern ausgewertet.

Hier fanden sich bei den Anamnesefragen, unter Auslassen der „anderen Besonderheiten“ als häufigste Nennungen „Allergien“, gefolgt von „familiäre Belastung“, „Schwangere über 35 Jahren“, „Frühere eigene schwere Erkrankungen“ und „Z. n. Sectio“ (■ Tab. 3.1). Bei „Besondere Befunde im Schwangerschaftsverlauf“ wurde „Vorzeitige Wehentätigkeit“ vor „Abusus“, „Lageanomalie“, „Terminunklarheit“

und „Blutungen vor der 28. SSW“ am häufigsten genannt (■ Tab. 3.1).

4.2.1.3 Allgemeinuntersuchung

Zur Erstuntersuchung sowie zu jeder weiterführenden Untersuchung in der Schwangerschaft zählen die Bestimmung von Blutdruck, Gewicht und die Kontrolle des Urins auf Eiweiß und Glukose (U-Stix). Ebenso soll der Fundusstand (Gardosi et al. 1999), die Kindslage und eine Vitalitätskontrolle dokumentiert werden.

4.2.1.4 Blutdruck

Die Bedeutung der Blutdruckmessung bei der Erstuntersuchung liegt vor allen Dingen im Aufdecken einer bislang unerkannten essenziellen oder chronischen Hypertonie. Dies ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für Mutter und Kind vergesellschaftet, wie anhand einer aktuellen Metaanalyse von Bramham et al. gezeigt werden konnte. Eingeschlossen

wurden 55 Studien mit den Daten von knapp 800.000 Schwangerschaften. Es zeigten sich signifikant erhöhte Inzidenzen für eine Pfropfpräeklampsie, Kaiserschnitt, Frühgeburt vor der 37. SSW, Geburtsgewicht <2500 g, Verlegung auf eine neonatale Intensivstation und kindliche Mortalität (■ Tab. 3.2) (Bramham et al. 2014). Insgesamt ist mit etwa 20–30 % an Präeklampsien bei einer chronischen Hypertonie zu rechnen (Sibai et al. 1998; Ros et al. 1998).

Für die Detektion einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung im weiteren Verlauf sind regelmäßige Blutdruck- und Urinkontrollen bei jeder Vorsorge vorgeschrieben (G-BA 2016). Allerdings ergibt sich eine höhere prädiktive Sicherheit aus der Kombination mütterlicher Risikofaktoren, des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) und einer Reihe von Serummarkern (Cnossens et al. 2008; Akolekar et al. 2008, 2010, 2011).

■ Tab. 3.1 Verteilung der anamnestischen Risiken und der Befunde im Schwangerschaftsverlauf (ohne „andere Besonderheiten“) (Voigt 2005)

Rang	Anamnese	%	Schwangerschaftsverlauf	%
1	Allergien	29,6	Vorzeitige Wehentätigkeit	8,6
2	Familiäre Belastung	18,6	Abusus	6,4
3	Schwangere über 35 Jahre	14,4	Lageanomalie	4,9
4	Frühere eigene schwere Erkrankungen	14,3	Terminunklarheit	4,1
5	Z. n. Sectio	10,5	Blutungen vor der 28. SSW	3,6

■ Tab. 3.2 Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen bei Patientinnen mit einer chronischen Hypertonie (Bramham et al. 2014)

Komplikationen	(%)	Konfidenzintervall 95 %	Vergleichszahlen aus den USA (%)
Propfpräeklampsie	25,9	21,0–31,5	3,8
Sectio caesarea	41,4	35,5–47,7	32,9
Frühgeburt <37. SSW	28,1	22,6–34,4	12,2
Geburtsgewicht <2500 g	16,9	13,1–21,3	8,2
Verlegung auf NICU	20,5	15,7–26,4	6,1
Kindliche Mortalität	4	2,9–5,4	1,1

Dies gilt besonders für die Prädiktion einer Early-onset-Präeklampsie (Kuc et al. 2013) (s. ► Kap. 8).

4.2.1.5 Gewicht

Neben dem Gewicht sollte zu Anfang der Schwangerschaft auch die Größe der Schwangeren zur Bestimmung des Body Mass Index (BMI) gemessen werden. Bei deutlich erhöhtem BMI treten gehäuft Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen auf (s. ► Abschn. 4.3.1.2).

Laut den Mutterschaftsrichtlinien soll das Gewicht der Schwangeren bei jeder Untersuchung bestimmt werden. Dennoch wird die Sinnhaftigkeit wiederholter Gewichtsbestimmungen bei unauffälligem Schwangerschaftsverlauf heftig diskutiert (Oken 2015; Steer 2015).

Ursprünglich war die vermehrte Gewichtszunahme als Merkmal für Wassereinlagerungen bzw. Ödeme und somit als Symptom der sogenannten EPH-Gestose gewertet worden (Pschyrembel 1973). Zwar räumt man im Allgemeinen den Ödemen keinen generellen Krankheitswert ein (Higgins und De Swiet 2001), dennoch findet sich in der letzten AWMF-Leitlinie „Diagnose und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen“ (AMMF 2013) der Hinweis: „Ödeme allein sind ... nur dann von Bedeutung ... wenn eine deutliche Gewichtszunahme innerhalb von kurzer Zeit (≥ 1 kg/Woche im III. Trimenon) festgestellt wird ... Bei einer raschen Ödementstehung/Gewichtszunahme kann es ... auch ohne Hypertonie zur Eklampsie kommen.“ (AWMF Leitlinie 2013; Ochsenein-Köble et al. 2007).

Auf der anderen Seite gibt es kritische Stimmen, die in einer regelmäßigen Kontrolle die Gefahr der Verunsicherung und das Angst schüren bei den Schwangeren beschreibt, wenn es zu Unter- oder Überschreiten der vermeintlich normalen Grenzen kommt (Dawes und Grudzinskas 1991). Wenn allerdings klinische Entscheidungen davon abhängen, wie z. B. bei einer progredienten

Präeklampsie, sollten Gewichtsbestimmungen vor allem im letzten Trimenon regelmäßig erfolgen (AWMF 2013).

4.2.1.6 Mittelstrahlurin

Die Untersuchung des Urins dient in erster Linie dem Ausschluss eines Harnwegsinfektes und zur Detektion einer asymptomatischen Bakteriurie. Diese findet sich bei 2 von 7 Schwangeren (Patterson und Andriole 1997; Nicolle et al. 2005) und tritt vor allem in der Frühschwangerschaft auf (Sobel und Kaye 2010). Besonders häufig sind Frauen mit belasteter Anamnese, Diabetes mellitus, Multiparität und niedrigem sozioökonomischen Status betroffen (Golan et al. 1989; Alvarez et al. 2010; Scharr und Smaill 2008).

Unbehandelt geht eine asymptomatische Bakteriurie nach einer Cochrane-Analyse in 30–40 % in einen symptomatischen Harnwegsinfekt bis hin zu einer Pyelonephritis über (Smaill und Vazquez 2015), was sich durch die Antibiotikatherapie in 70–80 % verhindern ließe.

Die isolierte Proteinurie für die Vorhersage einer Präeklampsie spielt nach den deutschen Leitlinien eher eine untergeordnete Rolle (AWMF 2013b), sowohl für die Definition des Schweregrades (Tranquilli et al. 2013) als auch für die Abschätzung der Prognose (Lindheimer und Kanter 2010). Eine Metaanalyse von Henderson et al. konnte keinen Vorteil eines generellen Screenings auf Proteinurie gegenüber einer symptomorientierten Urinanalyse feststellen (Henderson et al. 2017). Auch die Leitlinien des Royal College of Obstetricians and Gynecologists spiegeln dies wider (NICE 2008).

4.2.1.7 Hämoglobin

Die Bestimmung des Hämoglobinwertes gehört zur Erstuntersuchung und soll bei einem Normalbefund erst wieder ab dem 6. Monat kontrolliert werden (G-BA 2016). Physiologischerweise verändert sich der Hb-Wert im Laufe der Schwangerschaft aufgrund der Zunahme des Plasmavolumens

■ **Tab. 3.3** Normwerte für Hämoglobin und Hämatokrit im Verlauf der Schwangerschaft (Abbassi-Ghanavati et al. 2009)

	Nichtschwanger	1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon
Hämoglobin (g/dl)	12–15,8	11,6–13,9	9,7–14,8	9,5–15
Hämatokrit (%)	35,4–44,4	31–41	30–39	28–40

4

mit der Folge eines milden Hämoglobin- und Hämatokrit-Abfalls (■ Tab. 3.3).

Die Entwicklung einer milden Anämie im zweiten Trimenon gilt als ein gewisser Schutz vor einer Präeklampsie (Buzyan 2015). Umgekehrt erhöht sich bei ausbleibender Hämodilution mit Hb-Werten >13 g/l bzw. einem Hämatokrit >38 % das Risiko an einer Präeklampsie zu erkranken auf über 30 % (Heilmann et al. 1993). Ebenso steigen die Risiken für Frühgeburt und intrauteriner Wachstumsretardierung.

Auf der anderen Seite kann auch eine Anämie zu Schwangerschaftskomplikationen führen, wie eine aktuelle Metaanalyse von Rahman belegen konnte (Rahman et al. 2016). Demnach führte eine Anämie <10 g/dl (bzw. <11 g/dl, je nach Einzelstudie) zu einem signifikanten Anstieg der Frühgeburtlichkeit (RR 1,63/1,33–2,01), zu Mangelgeburten (RR 1,31/1,13–1,51), zu einer erhöhten perinatalen mütterlichen Mortalität (RR 1,51/1,3–1,76) und einer erhöhten neonatalen Mortalität (RR 2,72/1,19–6,25). Auch die Rate an Kaiserschnitten war in einer türkischen Studie bei Anämie signifikant erhöht. Die Prävalenz an Anämien <11 g/dl betrug in dieser Studie allerdings 25 % (Vural et al. 2016).

Somit stellt sich die Frage, ob nicht mindestens eine weitere Kontrolle im zweiten Trimenon erfolgen sollte.

4.2.1.8 Vaginale Untersuchung

Die Mutterschaftsrichtlinien sehen bei risikoreicher Schwangerschaft lediglich die vaginale Untersuchung bei der Erstvorstellung im Rahmen des Chlamydien-Screenings vor (G-BA 2016). Dennoch wird sie in Deutschland regelhaft bei jeder Vorsorge durch geführt.

Diese Praxis wird international allerdings sehr unterschiedlich gehandhabt (Schild und Wacker 2013). In einer randomisierten Multicenterstudie konnten Buekens et al. an über 5600 Schwangeren zeigen, dass zwischen den Untersuchungsgruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Frühgeburtenrate festzustellen waren. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass man bei unauffälligem Schwangerschaftsverlauf auf die regelmäßige manuelle Tastuntersuchung des Muttermundes verzichten sollte (Buekens et al. 1994). Auch die NICE Guidelines empfehlen keine routinemäßige vaginale Untersuchung. Eine Reduzierung der Frühgeburtlichkeit lässt sich damit nicht erzielen (NICE 2008).

Nur bei Vorliegen einer Indikation, z. B. bei Wehentätigkeit, Blutung oder Frühgeburtsbestrebung soll doch eine vaginale Untersuchung erfolgen (Kainer 2007).

4.2.1.9 Chlamydien

Eine vaginale Infektion mit Chlamydia trachomatis kann zu einer Reihe von Schwangerschaftskomplikationen führen wie erhöhte Fehlgeburtenrate, vorzeitige Wehen, niedrige Geburtsgewichte, vorzeitiger Blasensprung, eine erhöhte perinatale Mortalität, postpartale Endometritis sowie eine Chlamydien-Konjunktivitis und Pneumonie beim Neugeborenen (Cluver et al. 2017). Dennoch weichen auch hier die Empfehlungen zur Frage des generellen oder gezielten Screenings international voneinander ab. Dies liegt vor allem an den unterschiedlichen Altersprävalenzen. Für die 16- bis 25-Jährigen liegt diese bei 3 %, für die unter 20-Jährigen sogar bei 14 % (Ong et al. 2015). Neben dem Alter gibt es noch weitere Risikofaktoren wie z. B. multiple

Sexualpartner (Keegan et al. 2014), ein niedriger sozioökonomischer Status (Owusu-Edusei et al. 2013) oder eine Portioektomie (Lee et al. 2006). Berechnungen zur Kosteneffizienz bestätigen diese auch lediglich für die Altersgruppe der 16- bis 25-Jährigen (Ong et al. 2015). Dementsprechend lauten die Empfehlungen z. B. des „UKs National Chlamydia Screening Program“, lediglich Frauen im Alter von 24 Jahren und jünger auf Chlamydien in der Schwangerschaft zu screenen, ähnlich wie in den Vereinigten Staaten. Hier sind es die Frauen im Alter 25 und jünger für die das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) das Screening vorsieht. Darüber hinaus sollen alle Frauen mit einem erhöhten Risiko gescreent werden (Keegan et al. 2014). Anders sieht es das Center for Disease Control and Prevention (CDC). Wie in Deutschland wird dort ein generelles Screening empfohlen.

4.2.1.10 TSH-Screening

Sowohl bei mütterlicher Hypo- als auch bei Hyperthyreose ist das Risiko für mütterliche und kindliche Komplikationen erhöht. Das TSH-Screening zielt darauf ab, vor allem subklinische Funktionsstörungen der Schilddrüse zu erkennen. Wichtig ist, dass die TSH-Grenzwerte Trimenon-spezifisch sind:

- <2,5 mU/l - I. und II. Trimenon
- <3,0 mU/l - III. Trimenon

Bei pathologischen Werten muss das fT4 bestimmt werden.

Es wird geschätzt, dass die Inzidenz der Hypothyreose während der Schwangerschaft zwischen 0,3 und 0,5 % liegt (Klein et al. 1991), die der subklinischen Hypothyreose sogar zwischen 3 und 5 %.

Die Frage eines generellen oder gezielten Screenings wird international kontrovers diskutiert. Während das American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG 2007) und die American Thyroid Society (Alexander et al. 2017) ein rein gezieltes, sogenanntes „targeted screening“ empfehlen, ist dennoch davon auszugehen, dass eine Großzahl an

Patientinnen mit einer subklinischen Hypothyreose übersehen wird. Eine schwedische Studie hat eine Gruppe mit einer Risikokonstellation für eine Schilddrüsenerkrankung (familiäre Belastung, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen oder eine bekannte Schilddrüsenfunktionsstörung) mit einer risikofreien Patientinnengruppe verglichen. Während bei der belasteten Gruppe (n=891) bereits im Vorfeld ein gezieltes TSH-Screening durchgeführt wurde, hatte die Kontrollgruppe (n=1006) noch keine Bestimmung des TSH erhalten. Dies wurde zwischen der 17. und 19. SSW nachgeholt. Die Erwartung, dass die Risikogruppe eine erhöhte Zahl an Patientinnen mit einer hypothyreotischen oder einer subklinischen Stoffwechsellaage aufweisen würde konnte nicht bestätigt werden. In beiden Gruppen war der Anteil gleich hoch (Granfors et al. 2014). Die Autoren schließen daraus, dass bei einem reinen gezielten Screening bis zu 80 % der Fälle eine subklinische Hypothyreose übersehen werden.

Auch hinsichtlich der Auswirkungen einer übersehenen subklinischen Hypothyreose auf die Schwangerschaft gibt es unterschiedliche Studienergebnisse. So zeigten die Ergebnisse der FASTER-Studie, immerhin an über 11.000 Schwangeren, bei den rein subklinischen Hypothyreosepatientinnen keine signifikant erhöhten Schwangerschafts- oder Geburtsrisiken (Clearly-Goldmann et al. 2008).

Eine abschließende Empfehlung lässt sich demnach nicht treffen, zumal auch eine aktuelle Cochrane-Analyse zu dem Schluss kommt, dass die derzeitige Datenlage keinen eindeutigen Schluss hinsichtlich eines generellen bzw. gezielten Screenings zulässt (Spencer et al. 2015).

4.2.2 Folgeuntersuchungen

Nach den Mutterschaftsrichtlinien sind die folgenden Überwachungsmaßnahmen vorgesehen:

Häufigkeit: Alle 4 Wochen (die letzten beiden Monate alle 2 Wochen)

- Gewicht
- Blutdruck
- Mittelstrahlurin
- Hb
- Fundusstand
- Kindliche Herzaktion
- Lage des Kindes

Besondere Erwähnung findet hier, dass: „... nach Anordnung des Arztes ... die o. g. Untersuchungen auch durch Hebammen durchgeführt und dokumentiert werden können.“ (G-BA 2016).

4.2.2.1 Anzahl der Vorsorgeuntersuchungen

Über die in Deutschland vorgegebenen Untersuchungen sind hinsichtlich der Häufigkeit und der Person, Arzt oder Hebamme, die diese vornehmen sollen, heftige Diskussionen entbrannt. Häufig zitiert wird hierbei eine Cochrane-Analyse aus dem Jahre 2003. Sie verglich bei Niedrig-Risiko-Patientinnen das Outcome nach einem Routineprogramm, verglichen mit einer eingeschränkten Anzahl an Vorsorgeuntersuchungen (Villar et al. 2001). Lediglich die Zufriedenheit der Frauen war signifikant schlechter in der Gruppe mit geringerer Betreuungsintensität. Für die weiteren Parameter der mütterlichen und kindlichen Komplikationen fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Im Jahr 2015 erschien eine aktuelle Cochrane-Analyse, die zwar ähnliche Ergebnisse zutage förderte, allerdings bei der perinatalen Mortalität eine knappe Signifikanz zugunsten der Routinegruppe zeigte (RR 1,14 Quality of the evidence QoE moderate).

Für die Endparameter mütterliche Mortalität und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen konnten zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten (QoE low) Unterschiede gefunden werden, ebenso für die weiteren kindlichen Komplikationen Frühgeburt, SGA und Verlegung auf die neonatale Intensivstation (QoE moderate) (Dowswell et al. 2015). Aber auch hier war die Zufriedenheit

signifikant schlechter in der Gruppe mit der geringeren Betreuungsintensität.

4.2.2.2 Ultraschall-Screening

Prinzipiell sehen die Mutterschaftsrichtlinien in Deutschland bei risikofreien Schwangerschaften drei Screening-Ultraschalluntersuchungen vor (G-BA 2016).

Das **Ultraschallscreening im 1. Trimenon** soll zwischen der 8+0 bis 11+6 SSW erfolgen. Dies dient dazu, den intrauterinen Sitz der Schwangerschaft und das Vorhandenseins eines vitalen Embryos zu ermitteln. Bei Mehrlingen muss neben der Anzahl der Embryonen auch die Chorionizität geklärt und im Mutterpass dokumentiert werden. Mittels Überprüfung der Scheitel-Steiß-Länge können das Schwangerschaftsalter und die zeitgerechte Entwicklung zu diesem Zeitpunkt bestätigt und gegebenenfalls frühe Auffälligkeiten entdeckt werden. Die Bestimmung der Nackentransparenz gehört nicht zu den geforderten Untersuchungen und soll entsprechend bei dafür spezialisierten und akkreditierten Kollegen erfolgen (Siemer et al. 2013; Schild 2016).

Für das **Ultraschall-Screening im 2. Trimenon**, zwischen der 18+0 und 21+6 SSW, gibt es für die Schwangere nach entsprechender Aufklärung die Wahlmöglichkeit zwischen:

- a) nur Fetometrie ohne systematische Untersuchung der kindlichen Morphologie und
- b) Fetometrie mit Untersuchung der Morphologie durch einen spezialisierten Untersucher.

Hierüber hat eine ausführliche Aufklärung der Patientin zu erfolgen mit dem ausdrücklichen Recht auf „Nicht-Wissen“ (G-BA 2016).

Zu den Inhalten der unter b) durchzuführenden Untersuchungen gehören definierte Beurteilungen der folgenden Körperregionen:

- Kopf, mit Beurteilung des Ventrikelsystems, der Kopfform, des Kleinhirns, des Halses, Rückens und der dorsalen Hautkontur,

- Thorax, mit Beurteilung der Herz-Thorax-Relation, der Herzposition, des Herzrhythmus und Vierkammerblick,
- Rumpf, mit Beurteilung der vorderen Bauchwand, regelrechte Darstellbarkeit von Magen und Blase.

Diese Untersuchung ermöglicht zwar eine bessere Erkennung fetaler Fehlbildungen ersetzt aber nicht das Organ-Fein-Screening im 2. Trimenon (Agathokleous et al. 2013).

Beim **Ultraschall-Screening im 3. Trimenon**, zwischen 28+0 und 31+6 SSW, sollen vor allem das Wachstum des Feten kontrolliert und erst später erkennbare Fehlbildungen aufgedeckt werden (G-BA 2016).

Diese Vorgehensweise wird in Europa mit wenigen Ausnahmen in vergleichbarer Form durchgeführt (Schild 2016). Evidenzbasierte Daten aus randomisierten Studien stehen allerdings derzeit nicht zur Verfügung (Bricker und Neilson 2000; zitiert in Schild 2016).

4.2.2.3 Folgeuntersuchungen bei auffälligen Befunden

„Ergibt sich aus den Screening-Untersuchungen – ggf. einschließlich der Kontrolluntersuchungen – die Notwendigkeit zu einer weiterführenden sonografischen Diagnostik, auch mit anderen sonografischen Verfahren, sind diese Untersuchungen ebenfalls Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge, aber nicht mehr des Screening.“ (G-BA 2016).

Folgende Indikationen sieht die Mutterschaftsrichtlinie dafür vor:

1. Rezidivierende oder persistierende uterine Blutungen
2. Gestörte intrauterine Frühschwangerschaft
3. Frühschwangerschaft bei liegendem IUP, Uterus myomatosus, Adnextumor
4. Nachkontrolle uterine Eingriffe
5. Zervixmessung mittels Ultraschall bei Zervixinsuffizienz oder Verdacht
6. Bestätigung vorzeitiger Blasensprung und/oder vorzeitige Wehentätigkeit

7. Kontrolle und ggf. Verlaufsbeobachtung nach Bestätigung einer bestehenden Anomalie oder Erkrankung des Feten
8. V. a. vorzeitige Plazentalösung
9. Ultraschallkontrollen bei gestörtem Geburtsverlauf

Daneben können Ultraschalluntersuchungen bei intrauterinen Eingriffen oder zur gezielten Ausschlussdiagnostik bei erhöhtem Risiko für Fehlbildungen des Feten erfolgen (G-BA 2016).

4.2.2.4 Doppler

Auch für die Durchführung einer Doppler-sonografischen Untersuchung hat der G-BA eine Liste an Indikationen festgelegt. Diese sind mit Ausnahme der Fehlbildungsdiagnostik nur in der zweiten Schwangerschaftshälfte zulässig:

1. V. a. intrauterine Wachstumsretardierung
2. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen
3. Z. n. Mangelgeburt/intrauterinem Fruchttod
4. Z. n. Präeklampsie/Eklampsie
5. Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenz
6. Begründeter V. a. Fehlbildung/fetale Erkrankung
7. Mehrlingsschwangerschaft bei diskordantem Wachstum
8. Abklärung bei V. a. Herzfehler/Herzerkrankung

4.2.2.5 Screening auf Gestationsdiabetes

Die Inzidenz des Gestationsdiabetes in Deutschland betrug im Jahre 2016 5,38 % und war damit gegenüber dem Jahre 2015 um 14,6 % angestiegen (AWMF 2018).

Im März 2012 wurde das Screening auf Gestationsdiabetes in die Mutterschaftsrichtlinien neu mit aufgenommen. Vorgesehen ist ein zweistufiges Screening-Programm, das allen Schwangeren angeboten werden soll (G-BA 2016). Im Zeitraum 24+0 bis

27+6 SSW ist zunächst ein 50 g Glukose-Challenge-Test (GCT) vorgesehen. Dieser erfolgt unabhängig vom Nüchternzustand und der Tageszeit. Es wird lediglich der Blutzucker (BZ) nach einer Stunde ermittelt. Wenn dieser >135 mg/dl bis 200 mg/dl liegt, folgt ein zweiter standardisierter oraler Glukosetoleranztest (oGTT) mit 75 g Glukoselösung.

Allerdings weicht die neue S3-Leitlinie zum Gestationsdiabetes deutlich von diesem vorgegebenen Procedere ab (AWMF 2013). Demnach kann der 50 g GCT aufgrund fehlender Evidenz nicht als Screening-Test empfohlen werden. In Studien konnte sowohl die fehlende Reproduzierbarkeit des 50 g GCT sowie seine Abhängigkeit von der Tageszeit und dem Abstand zur letzten Nahrungsaufnahme nachgewiesen werden (AWMF 2018).

Dementsprechend sollen bei Nichtrisikopatientinnen im o. g. Zeitraum ein vollständiger 75 g-oGTT unter Standardbedingungen (s. ► Kap. 10) erfolgen. Als Alternative zum 50 g GCT kann laut Leitlinie die Bestimmung des Nüchternblutzuckers erfolgen. Bei einem Cut-off von 80 mg/dl liegt die Sensitivität bei 78,5–96,9 %.

Patientinnen mit einem anamnестischen Risiko für einen Gestationsdiabetes (s. ► Kap. 10) sollen bereits im 1. Trimenon gescreent werden. Dabei soll ein Nüchternblutzucker bestimmt werden. Bei Werten zwischen 92 und 125 mg/dl muss der Test an einem anderen Tag wiederholt werden. Bei zwei Überschreitungen wird die Diagnose Gestationsdiabetes gestellt. Bei Werten über 126 mg/dl besteht ein (wahrscheinlich präkonzeptioneller) Diabetes mellitus.

Als Alternative kann der HbA1c-Wert bestimmt werden. Bei Werten $\leq 5,9$ % kann man zwar einen Diabetes mellitus, aber keinen Gestationsdiabetes ausschließen. In diesem Fall müsste eine Nüchternblutzuckerkontrolle erfolgen. Bei Werten zwischen 5–9 und 6,4 % wird ein 75 g oGTT empfohlen. Werte >6,5 % sprechen für das Vorliegen eines manifesten Diabetes.

Bei einem negativen Test in der Frühschwangerschaft muss bei Risikopatientinnen

im zweiten Trimenon ein reguläres Screening, bevorzugt mit einem 75 g oGTT nachfolgen. (AWMF 2018).

Das weitere Vorgehen ist dem ► Kap. 10 zu entnehmen.

4.3 Erkennung und insbesondere Überwachung der Risikoschwangerschaften und Risikogeburten

4.3.1 Nach Anamnese

Hier sollen vor allem das Alter und das mütterliche Gewicht Erwähnung finden.

4.3.1.1 Alter

Hinsichtlich des Alters zeigt sich zum einen eine Zunahme an Schwangeren über 35 Jahren zwischen 1992 mit 10,2 % und 2014 mit 25,4 % (Weichert und Henrich 2016). Zum anderen gibt es neben dem bekannten Risiko für fetale Aneuploidien eine Reihe weiterer Risiken zu beachten. So erkrankten ältere Schwangere häufiger an Hypertonie (Luke und Brown 2007) und Gestationsdiabetes (Lao et al. 2006), außerdem werden sie häufiger per Kaiserschnitt entbunden (Khalil 2013). Auch die Zahl der Krankenhauseinweisungen in der Schwangerschaft ist erhöht (Cleary-Goldman et al. 2005). Allein für hypertensive Erkrankungen ist das Risiko 2- bis 4-mal erhöht gegenüber jüngeren Schwangeren (Luke und Brown 2007). Noch deutlicher zeigt sich das Alter als Risikofaktor beim Gestationsdiabetes. Nach einer Analyse von Lao et al. (2006) an 16.000 Schwangeren stieg das Risiko, an einem Gestationsdiabetes zu erkranken, kontinuierlich an (► Tab. 3.4). Ebenso beeindruckt eine Untersuchung der Arbeitsgruppe von Nicolaides, die zeigen konnte, dass sich die Kaiserschnitttrate bei älteren Schwangeren nahezu verdoppelt. Bei den unter 35-Jährigen wurden 23 % der Frauen per Kaiserschnitt entbunden. Bei den Frauen zwischen 35 und 39 Jahren stieg die Rate auf 32,7 % und bei den Frauen >40 sogar auf 38,1 % (Khalil et al. 2013).

■ **Tab. 3.4** Alter der Mutter als Risikofaktor für einen Gestationsdiabetes (Lao et al. 2006)

Alter	<20	20–24	25–29	30–34	35–39	>40
N	318	1713	4446	5457	3279	614
%	2,0	10,8	28,1	34,5	20,7	3,9
GD %	1,3	2,5	6,2	10,3	21,7	31,9

■ **Tab. 3.5** Maternale und kindliche Komplikationen in der Schwangerschaft in Abhängigkeit des Body-Mass-Index (nach Stubert et al. 2018)

Komplikationen	BMI 18,5–24,9 (%)	BMI ≥40 (%)	OR	95 % KI
Gestationsdiabetes	0,9	9,3	11,0	10,3–11,8
Hypertensive SS-Erkrankungen	5,0	17,3	3,6	3,3–3,9
Präeklampsie	3,1	10,6	4,4	4,2–4,7
Thromboembilien	0,04	0,1	2,2	1,5–3,2
Sectio caesarea gesamt	22,4	46,9	2,0	1,9–2,1
IUFT	0,2	0,6	1,9	1,4–2,5
Neonatale Mortalität (1. LJ)	0,2	0,6	2,4	1,9–3,2
Gewicht >4500 g	2,4	6,4	2,8	2,6–3,0
Asphyxie 10' APGAR (0–3)	0,05	0,12	3,4	1,9–6,1

4.3.1.2 Adipositas

Hinsichtlich des mütterlichen Gewichts bestehen ebenfalls erhöhte Risiken für Hypertonus, Präeklampsie und Gestationsdiabetes (Stubert et al. 2018) sowie für Frühgeburt (Cnattingius et al. 2013; Stubert et al. 2018). In einer aktuellen Literaturzusammenstellung konnten Stubert et al. sehr eindrücklich die vielfachen Risiken bei Schwangeren mit einem BMI von ≥40 aufzeigen. Allein das Risiko für Gestationsdiabetes ist um das 11-fache erhöht. Nach Stubert et al. führt die Steigerung des prägraviden BMIs um 10 % zu einer Risikoerhöhung für Gestationsdiabetes bzw. Präeklampsie um ebenfalls 10 %. Die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen steigen um das 3,5-Fache, Präeklampsie um das 4,5-Fache und thromboembolische Ereignisse um das Doppelte (Stubert et al. 2018). Auch die Kaiserschnitttrate, und zwar unabhängig davon, ob primär oder sekundär, verdoppelt sich (s. ■ Tab. 3.5).

Aber nicht nur die werdende Mutter ist bei Adipositas gefährdet. Die Autoren schließen, dass sich ca. 11 % aller neonatalen Todesfälle auf die Folgen von maternalem Übergewicht und Adipositas zurückführen lassen (Stubert et al. 2018). Ein dreifaches Risiko findet sich für Geburtsgewicht über 4.500 g, Frühgeburt (22.–27. SSW) und Asphyxie (APGAR 10 min 0–3). Die Rate an infantiler Zerebralparese steigt um den Faktor 2 (Stubert et al. 2018).

4.3.2 Nach Befund (jetzige Schwangerschaft)

Hier wird dem Auftreten verschiedener Komplikationen im aktuellen Schwangerschaftsverlauf besondere Beachtung beigemessen. Insbesondere den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, der Anämie unter 10 mg/dl, dem Diabetes mellitus und uterinen Blutungen. Seitens des Kindes soll auf einen

möglichen Morbus haemolyticus, eine Wachstumsdiskrepanz, Mehrlinge, pathologische Kindslagen, eine drohende Frühgeburt oder eine Terminüberschreitung geachtet werden (G-BA 2016). Dies berechtigt zu weiterführenden Untersuchungen.

4.3.2.1 Risikogeburten

Die Mutterschaftsrichtlinien führen hier vor allem die folgenden Risiken auf:

- Frühgeburt
- Placenta praevia, vorzeitige Plazentalösung
- Missverhältnis Kind/Geburtswege

Bei Risikoschwangerschaften können die vorgegebenen Untersuchungsintervalle verkürzt und zusätzliche Untersuchungen in Erwägung gezogen werden.

4.3.2.2 Zusätzliche Untersuchungen

Die Erkennung der Risikoschwangerschaften bzw. der Risikogeburten eröffnet die Möglichkeit für zusätzliche Untersuchungen. Hierunter verstehen die Mutterschaftsrichtlinien zusätzliche Ultraschalluntersuchungen (s. ► Abschn. 4.2.2.3), tokografische Untersuchungen vor der 28. SSW, antepartuale CTGs und Amnioskopien (G-BA 2016). Des Weiteren kann der betreuende Arzt die Patientin auch bei der Auswahl einer entsprechend ausgerüsteten Geburtsklinik beraten.

4.3.2.3 CTG

Präpartale CTG-Kontrollen können im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge laut Mutterschaftsrichtlinien nicht routinemäßig vorgenommen werden, ebenso tokografische Untersuchungen vor der 28. SSW. Zu den Ausnahmen zählen lediglich der Verdacht auf vorzeitige Wehen, drohende Frühgeburt und auskultatorisch nachgewiesene Herztonalterationen (G-BA 2016).

Die derzeitige Praxis besteht allerdings darin, dass bei über 90 % der Schwangeren ein CTG präpartal geschrieben wird (AWMF 2013a). Eine Verbesserung des fetalen Outco-

mes lässt sich anhand der Studienlage, wie u. a. eine Cochrane-Analyse zeigen konnte, allerdings nicht nachweisen (Grivel et al. 2010). Ein routinemäßiger Einsatz des CTG im Niedrigrisikokollektiv sollte daher nicht erfolgen, zumal insbesondere in frühen SSW (<34) keine validierten Studien vorliegen (AWMF 2013a). Selbst bei Hochrisiko-Patientinnen können präpartale CTG keine signifikante Verbesserung für das fetale Outcome zeigen. In einer Metaanalyse war sogar die perinatale Mortalität in der CTG-Gruppe signifikant erhöht (Pattison und McCowan 2010). Die Leitlinie vermutet, dass die hohe Falsch-positiv-Rate sowie eine hohe Inter- und Intraobservervariabilität dafür verantwortlich sein könnte (AWMF 2013a). Allerdings kann die Hinzunahme der Doppler-Sonografie in Risikokollektiven die perinatale Mortalität um 30 % senken (Westergaard et al. 2001 EL Ia).

Unter Berücksichtigung dieser Studienergebnisse empfiehlt die deutsche Leitlinie eine dringende Überarbeitung der derzeitigen Mutterschaftsrichtlinien mit nur drei Erstindikationen (s. o.) für eine antepartale CTG-Schreibung (AWMF 2013a). Sie orientiert sich bei ihren Empfehlungen an der Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC 2007) und empfiehlt bei Vorliegen der in ■ Tab. 3.6 aufgelisteten Kriterien eine antepartale CTG-Registrierung, ggf. in Kombination mit einer Doppler-Sonografie.

4.3.2.4 Amnioskopie

Wie bereits Schild und Wacker (2013) formuliert hatten, nennen die Mutterschaftsrichtlinien die Amnioskopie zwar als mögliches Untersuchungsverfahren bei Risikoschwangerschaften, allerdings liegen hierzu keine evidenzbasierten Daten zu dieser Empfehlung vor (Crowley 2000). Die Unsicherheit dieser Methode ist zu groß, insbesondere korreliert ein auffälliger amniotischer Befund nicht mit einer kindlichen Gefahrensituation sub partu (Levrant et al. 1988). Aus diesen genannten Gründen kann keine Empfehlung

Tab. 3.6 Empfehlung zur antepartalen CTG-Registrierung (AWMF 2013) Bei den fett gedruckten Indikationen sollte zusätzlich eine Doppler-Untersuchung erfolgen

- Anämie der Mutter (Hämoglobin <10 g/dl oder ≤6 mmol/l),
- Arrhythmien des Feten (speziell Tachyarrhythmien) im Ultraschall,
- Blutungen während der Spätschwangerschaft,
- Blutgruppeninkompatibilität,
- **Bluthochdruck (≥140/90 mmHg),**
- Diabetes mellitus Typ I bzw. Typ II,
- Fetale Doppler-Befunde suspekt oder pathologisch (z. B. PI in Art. umb. 90. P.),
- Drogenabusus (z. B. Nikotinabusus),
- Hydramnion (AFI >25 cm),
- Infektionen viral (z. B. Parvovirus B19) und bakteriell (AIS),
- Kindsbewegungen vermindert,
- Kreislaufinstabilität maternal (orthostatische Probleme),
- **Mehrlingsschwangerschaft,**
- **Oligohydramnion („single-pocket“ <2 cm),**
- Terminüberschreitung >7 Tage,
- Unfall mit abdominalem Trauma oder schwerer mütterlicher Verletzung,
- vorzeitigen Wehen (Tokolyse)/drohender Frühgeburt,
- **Wachstumsrestriktion <10. Perzentile.**

zur Durchführung einer Amnioskopie bei Terminüberschreitung ausgesprochen werden (Schild und Wacker 2013).

4.4 Serologische Untersuchungen und Maßnahmen während der Schwangerschaft

4.4.1 TPHA

Laut dem Robert-Koch-Institut (RKI) kam es im Jahre 2015 wieder zu einem Anstieg der gemeldeten Syphilisfälle in Deutschland. Während zwischen den Jahren 2004 und 2008 eine relative stabile Zahl von 3000 bis 3500 gemeldeten Fällen registriert wurde, waren es 2015 fast 7000 Fälle. Den Hauptanteil an diesen Fällen nehmen zwar Männer ein (+19,6 %

gegenüber 2014), aber auch bei den Frauen kam es zu einem Anstieg um 16,0 % gegenüber 2014 (RKI 2016). Weltweit, so schätzt die WHO, finden sich ca. 1,5 Mio. infizierte Schwangere (WHO 2014).

Eine unbehandelte Syphilis-Infektion in der Schwangerschaft führt zu einer fetalen Infektion in 70 bis 100 %, mit einem hohen Risiko für einen intrauterinen Fruchttod (Ingraham 1950; Goh 2001). Auch die überlebenden Kinder weisen häufig schwerste Beeinträchtigungen auf. Entscheidend für die kindliche Prognose ist die frühzeitige Behandlung mit Penicillin (Hawkes et al. 2013).

Die vertretbaren Kosten und die niedrige Morbidität der antibiotischen Therapie rechtfertigen weiterhin das TPHA-Screening als Bestandteil der Schwangerschaftsvorsorge (Workowski und Bolan 2015).

4.4.2 HIV

Die Mehrheit der Diagnosestellungen einer HIV-Infektion bei Frauen wird tatsächlich im Rahmen des Schwangeren-Screenings gestellt (RKI 2017). Der Test muss den Schwangeren aktiv angeboten werden und sie müssen der Untersuchung zustimmen.

Bei unerkannten oder unbehandelten Schwangeren beträgt die Transmissionsrate von Mutter zu Kind 25–30 %. Durch die präpartale antiretrovirale Therapie kann diese Rate auf ca. 8 % gesenkt werden (Connor et al. 1994). Allein durch Hinzunahme einfacher weiterer Maßnahmen wie elektive Sectio caesarea und Abstillen lassen sich kindliche Komplikationen nahezu verhindern (Rongkavilit und Ashmar 2011).

In Canada gibt es einige Provinzen, in denen nicht das in Deutschland übliche Verfahren einer aktiven Entscheidung der Schwangeren für einen HIV-Test durchgeführt wird, die sogenannte Opt-in-Regelung. Dort muss die Schwangere eine HIV-Testung gegebenenfalls aktiv ablehnen (Opt-out-Regelung). Bei freiwilliger Teilnahme wurden lediglich 50–60 % der Schwangeren erreicht, in den anderen kanadischen Provinzen mit Opt-out-Regelung waren es hingegen 95–100 % (Walmsley 2003). Dies entspricht den Daten in den USA, die ebenfalls eine Opt-out-Regelung für das HIV-Screening verfolgen (Breese et al. 2004).

Ein generelles HIV-Screening sollte fester Bestandteil der Schwangerenvorsorge sein.

Die freiwillige Teilnahme, wie sie die deutschen Mutterschaftsrichtlinien vorsehen, muss natürlich aufgrund der vorliegenden Daten diskutiert werden, allerdings ist immer die lokal unterschiedliche Rechtsprechung zu berücksichtigen.

4.4.3 Blutgruppe, Rhesus-Faktor und Antikörper-Suchtest

Neben der Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors empfiehlt die

Mutterschaftsrichtlinie unabhängig vom Ergebnis die Durchführung eines Antikörpersuchtests zu einem möglichst frühen Zeitpunkt. Dieser Test ist bei allen Schwangeren in der 24. bis 27. SSW zu wiederholen.

Rhesus-negativen Frauen sollen in der 28. bis 30. SSW eine Anti-D-Prophylaxe mit 300 µg Anti-D-Immunglobulin verabreicht werden, um eine Sensibilisierung bis zum Zeitpunkt der Geburt zu verhindern. Bei schätzungsweise über 100.000 Schwangeren in Deutschland pro Jahr muss man davon ausgehen, dass ca. 40.000 Frauen bei ebenfalls Rh-negativem Feten umsonst geimpft werden (Wallwiener 2016). Derzeit beschäftigen sich mehrere Forschungsgruppen mit der Etablierung praxisfähiger Test-Kits zur nicht-invasiven Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors aus mütterlichem Blut. Aktuell muss man noch mit etwa 2,2–12 % nicht auswertbarer Testergebnisse rechnen (Clausen et al. 2014; Soothill et al. 2014). In diesen Fällen müsste nach wie vor blind geimpft werden. Ebenso gilt es den Kostenfaktor zu berücksichtigen. In Zukunft wird man damit rechnen können, dass die nicht-invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors unnötige Impfungen der Mutter verhindern hilft.

4.4.4 Rötelnantikörper

Der Rötelnsuchtest ist nach wie vor fester Bestandteil der Schwangerschaftsvorsorge (G-BA 2016). Die vordringlichste Aufgabe des Screenings liegt in der Identifizierung nicht-immunisierter Frauen und in der Möglichkeit eine postnatale Vakzination durchzuführen (Schild 2016). Da allerdings die Impfrate gegen Röteln bei jungen Mädchen heute sehr hoch ist, muss nur noch selten mit Infektionen in der 1. Schwangerschaftshälfte gerechnet werden (NICE 2008). Bei Nachweis einer zweimaligen Impfung oder bei bekannter Immunität kann auf eine Testung verzichtet werden.

4.4.5 HBsAg nach der 32. SSW

Seit 1994 ist das HBsAg-Screening in den Mutterschaftsrichtlinie verankert. Das Ergebnis muss im Mutterpass eingetragen werden. Die Rate an chronischen Virusträgern wird mit 0,7 % der Gesamtbevölkerung geschätzt, davon sind etwa ein Drittel Kinder (Stück et al. 2001). Bei Kindern, die sich unter der Geburt infizieren, verläuft die Hepatitis in über 90 % chronisch. Eine aktive und passive Immunisierung der Neugeborenen innerhalb von 12 h kann in 95 % der Fälle eine Infektion der Kinder verhindern (Wong et al. 1984).

4.5 Ernährung und Lebensstil (Nahrungsmittelergänzung, Impfungen, Alkohol, Medikamente)

„Die ersten 1.000 Tage ab der Konzeption gelten als ein sensitives Zeitfenster, in dem die Gesundheit des Kindes geprägt und das Risiko für spätere, nicht übertragbare Krankheiten modifiziert werden kann.“ Berthold Koletzko beginnt mit diesen einleitenden Worten die neue Auflage der Handlungsempfehlungen des bundesweiten Netzwerkes „Gesund ins Leben“, die 2018 in einem Sonderdruck der Zeitschrift Geburtshilfe und Frauenheilkunde erschienen ist (Koletzko et al. 2018).

Im Folgenden zitieren wir u. a. aus diesen Handlungsempfehlungen und fassen die wichtigsten Empfehlungen in diesem Abschnitt zusammen.

4.5.1 Energie – und Nährstoffbedarf in der Schwangerschaft

Viele Schwangere glauben, in der Schwangerschaft mehr essen zu müssen. Dabei überschätzen sie den tatsächlichen Energiebedarf. Nach Koletzko et al. (2018) und Rasmussen et al. (2010) ergibt sich für eine normalgewichtige

Frau und eine Gewichtszunahme von 12 kg in der Schwangerschaft ein zusätzlicher Energiebedarf von 76.530 kcal in der Schwangerschaft (FAO/WHO/UNU). Daraus ergibt sich der Richtwert der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) eine zusätzliche Energiezufuhr von 250 kcal/Tag im 2. Trimenon und von 500 kcal/Tag im 3. Trimenon bei unverminderter körperlicher Aktivität. Die körperliche Aktivität der meisten Schwangeren nimmt jedoch ab, sodass bei vielen Frauen keine erhöhte Energiezufuhr benötigt wird.

Hinsichtlich der Aufnahme von Vitaminen und Mineralstoffen steigt der Bedarf in der Schwangerschaft stärker an als der Energiebedarf. Mit Ausnahme von Jod und Folat kann allerdings der erhöhte Bedarf in der Schwangerschaft durch eine geeignete Lebensmittelauswahl gedeckt werden. Es gilt, Lebensmittel mit einer hohen Nährstoffdichte wie Gemüse, Obst, Vollkornprodukte, Milchprodukte etc.

zu bevorzugen!

Für die Beratung gilt:

„Für zwei denken, aber nicht für zwei (nicht das Doppelte) essen!“

Es gelten nach Koletzko et al. (2010) die folgenden Empfehlungen:

- Die Ernährung in der Schwangerschaft soll ausgewogen und abwechslungsreich sein. Sie sollte sich an den allgemeinen Empfehlungen für gesunde Erwachsene orientieren!
- In einer ausgewogenen Ernährung sollten die Lebensmittelgruppen unterschiedlich gewichtet werden: Reichlich sollten **sowohl** kalorienfreie Getränke als auch pflanzliche Lebensmittel (Gemüse, Obst, Hülsenfrüchte, Vollkornprodukte) verzehrt werden.

4.5.1.1 Nahrungsmittelergänzung (Supplement) Folsäure

In zahlreichen epidemiologischen Studien und Metaanalysen wurde deutlich gezeigt, dass durch eine perikonzeptionelle Folsäuresupplementierung von 400 µg/Tag das Risiko für kindliche Fehlbildungen des

Nervensystems (Neuralrohrdefekte; NRD) gesenkt werden kann (Czeizel und Dudas 1992).

Es gelten nach Koletzko et al. (2004) die folgenden Empfehlungen:

- Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten zusätzlich zu einer ausgewogenen Ernährung 400 µg Folsäure pro Tag oder äquivalente Dosen anderer Folate in Form eines Supplements einnehmen.
- Die Einnahme sollte mindestens 4 Wochen vor der Konzeption beginnen und bis zum Ende des 1. Trimenons fortgesetzt werden.
- Frauen, die die Folsäuresupplementierung weniger als 4 Wochen vor der Konzeption beginnen, sollten höher dosierte Präparate verwenden.

4.5.1.2 Nahrungsmittelergänzung (Supplement) Jod

Nach der WHO ist Deutschland ein Gebiet mit mildem bis moderatem Jodmangel. Nach den Empfehlungen der DGE ist in Deutschland eine Jod-Supplementierung mit einer Dosis von 110 bis 150 µg pro Tag ausreichend, um die für die Schwangeren empfohlene Zufuhr zu erreichen.

Es gelten nach Koletzko et al. (2018) die folgenden Empfehlungen:

- Zusätzlich zu einer ausgewogenen Ernährung sollen Schwangere täglich eine Supplementierung mit 100 (bis 150) µg Jod einnehmen. Bei Schilddrüsenerkrankungen soll vor der Supplementierung eine Rücksprache mit dem behandelnden Arzt erfolgen.

4.5.2 Vermeiden von Schadstoffen in der Schwangerschaft

4.5.2.1 Alkohol

Das fetale Alkoholsyndrom (FAS) ist die häufigste vermeidbare Behinderung bei Neugeborenen, mit einer geschätzten Inzidenz von 0,2–8 auf 1000 Neugeborene (Flak et al. 2014). Deutlich mehr Kinder sind von einer fetalen

Alkoholspektrumstörung betroffen. Auch wenn aus verständlichen Gründen große, prospektive systemische Studien zum Einfluss unterschiedlicher Mengen auf die Kindesentwicklung fehlen, ist es nach Kesmodel et al. (2012) am sichersten, jeglichen Alkohol in der Schwangerschaft zu meiden.

Es gilt nach Koletzko et al. (2018) die folgende Empfehlung:

- Frauen, die eine Schwangerschaft planen, und Schwangere sollen Alkohol meiden.

4.5.2.2 Impfungen und Schwangerschaft

Ein bestehender Impfschutz gegen Masern, Röteln, Varizellen (Windpocken) und Pertussis (Keuchhusten) ist in der Phase der Familienplanung von großer Bedeutung. Die STIKO empfiehlt Frauen mit Kinderwunsch, die entsprechenden Impfungen durchzuführen zu lassen. Während Totimpfstoffe (inaktivierte Impfstoffe) grundsätzlich auch in der Schwangerschaft verabreicht werden können, sind Lebendimpfstoffe in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Die Impfungen schützen nicht nur die schwangere Frau, die aufgrund hormoneller Veränderungen infektionsanfälliger ist als außerhalb der Schwangerschaft, sondern auch das Ungeborene bzw. Neugeborene. Praktisch alle Viruserkrankungen in der Schwangerschaft sind mit einem erhöhten Risiko für Aborte, Fehlbildungen, Frühgeburten und Schwangerschaftskomplikationen verbunden.

Daneben haben Schwangere selbst ein erhöhtes Risiko, z. B. im Falle einer Masernerkrankung eine gravierende Lungenentzündung zu entwickeln.

Lange wurde das hohe Risiko für schwere Krankheitsverläufe bei Influenzaerkrankungen in der Schwangerschaft unterschätzt. Die STIKO empfiehlt deshalb allen Schwangeren die Impfung gegen die saisonale Influenza, die durch die mütterlichen impfinduzierten, plazentagängigen Antikörper, den Nestschutz, auch das Neugeborene in den ersten Lebenswochen vor schweren Krankheitsverläufen schützt (STIKO 2010).

➤ Es gilt nach Koletzko et al. die folgende Empfehlung

- Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollen der Impfstatus überprüft und Impflücken geschlossen werden.
- Die STIKO empfiehlt allen Schwangeren eine Impfung gegen die saisonale Influenza.

Literatur

- Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG (2009) Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol* 114:1326–1331
- ACOG Committee Opinion No 381 (2007) Subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 110:959
- Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY, Kosinski P, Nicolaides K (2013) Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41:247–261
- Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH (2008) Maternal serum placental growth factor at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32:732–739
- Akolekar R, de Cruz J, Foidart JM, Munaut C, Nicolaides KH (2010) Maternal plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 and free vascular endothelial growth factor at 11 to 13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn* 30:191–197
- Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH (2011) Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 31:66–74
- Alexander EK et al (2017) Guidelines of the American thyroid association of the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 27:315
- Alvarez JR, Fechner AJ, Williams SF et al (2010) Asymptomatic bacteriuria in pregestational diabetic pregnancies and the role of group B streptococcus. *Am J Perinatol* 27:231
- AWMF Leitlinie Register Nr.: 015/036 (2013a) Anwendung des CTG während Schwangerschaft und Geburt
- AWMF Leitlinie Register Nr.: 015-018 (2013b) Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen
- AWMF Leitlinie Register Nr.: 057-008 (2018) Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge
- Bramham K et al (2014) Chronic hypertension and pregnancy outcomes: a systematic review. *BMJ* 348:g2301. ► <https://doi.org/10.1136/bmj.g2301>
- Breese P, Burman W, Shlay J, Guinn D (2004) The effectiveness of a verbal opt out system for human immunodeficiency virus screening during pregnancy. *Obstet Gynecol* 104:134
- Bricker I, Neilson JP (2000) Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks of gestation). *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001451
- Buekens P, Alexander S, Boutsen M, Blondel B, Kaminski M, Reid M (1994) Randomised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. European community collaborative study group on prenatal screening. *Lancet* 344(8926):841–844
- Buzyan LO (2015) Mild anemia as a protective factor against pregnancy loss. *Int J Risk Saf Med* 27(Suppl. 1):S7–S8
- Clausen FB, Steffensen R, Christiansen M et al (2014) Routine noninvasive prenatal screening for fetal RHD in plasma of RHD-negative pregnant women – 2 years screening experience for Denmark. *Prenat Diagn* 34:1000–1005
- Clearly-Goldman J et al (2005) Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 105:983–990
- Clearly-Goldman J et al (2008) Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 112:85–92
- Cluver C, Novikova N, Eriksson DOA, Bengtsson K, Lingman GK (2017) Intervention for treating chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD010485
- Cnattingius S et al (2013) Maternal obesity an risk of preterm delivery. *JAMA* 209:2362–2370
- Cnossens JS et al (2008) Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 336:1117
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al (1994) Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS clinical trials group protocol 076 study group. *N Engl J Med* 331:1173–1180
- Crowley P (2000) Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000170
- Czeizel AE, Dudas I (1992) Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptual vitamin supplementation. *N Engl J Med* 327:1832–1835
- Dawes MG, Grudzinskas JG (1991) Repeated measurement of maternal weight during pregnancy. Is this a useful practice? *Br J Obstet Gynaecol* 98(2):189–194

- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) (2017) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Bonn
- Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung Bundesministerium für Gesundheit. Hrsg: Drogen und Suchtbericht Juni 2016
- Downe S et al (2016) What matters to women: a systematic scoping review to identify the processes and outcomes of antenatal care provision that are important to healthy pregnant women. *BJOG* 123:529
- Dowswell T et al (2015) Alternative versus standard packages of antenatal care for low-risk pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 7
- FAO/WHO/UNU Expert Consultation (2005) *Food Nutr Bull* 26:166
- Flak AL, Su S, Bertrand J et al (2014) The association of mild, moderate and high alcohol exposure and child neuropsychological outcome: a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 38:214–226
- Gardosi J et al (1999) Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts. *BJOG* 106:309
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016) Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) zuletzt geändert am 21. April 2016, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 19.07.2016 B5, in Kraft getreten am 20. Juli 2016
- Goh BT, van Voorst Vader PC (2001) European guideline for the management of syphilis. *Int J STD AIDS* 12(Suppl 3): 14–26
- Golan A, Wexler S, Amit A et al (1989) Asymptomatic bacteriuria in normal and high-risk pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 33:101
- Granfors M et al (2014) Targeted thyroid testing during pregnancy in clinical practice. *Obstet Gynecol* 124:10–15
- Grivel RM, Alfrevic Z, Gyte GM, Devane D (2010) Antenatal cardiotocography for foetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD007863
- Hawkes SJ, Gomez GB, Broutet N (2013) Early antenatal care: does it make a difference to outcomes of pregnancy associated with syphilis? A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 8:e56713. ► <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056713>
- Heilmann L et al (1993) Das Hämoglobin – ein geburtshilflicher Risikofaktor? *Geburtsh Frauenheilk* 53:235–239
- Henderson JT et al (2017) Preeclampsia screening – evidence report and systematic review for the US preventive service task force. *JAMA* 317:1668–1683
- Higgins JR, De Swiet M (2001) Blood-pressure management and classification. *Lancet* 357:1326–1341
- Ingraham NR (1950) The value of penicillin alone in the prevention and treatment of congenital syphilis. *Acta Derm Venereol Suppl* 31:60–87
- Kainer F (2007) Ärztliche Betreuung in der Schwangerschaft. In: Kiechle M (Hrsg) *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Urban & Fischer, München
- Kaunitz AM, Spence C, Danielson TS et al. (1984) Perinatal and maternal mortality in a religious group avoiding obstetric care. *AJOG* 150:826
- Keegan MB, Diedrich JT, Peipert JF (2014) Chlamydia trachomatis infection: screening and management. *J Clin Outcomes Manag* 21:30–38
- Kesmodel US, Bertrand J, Stovring H et al (2012) The effect of different alcohol drinking patterns in early to mid pregnancy on the child's intelligence, attention and executive function. *BJOG* 119:1180–1190
- Khalil A et al (2013) Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 42:634–643
- Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A et al (1991) Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 35:41–46
- Koletzko B, Pietrzik K (2004) Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr. *Dtsch Arztebl* 101:A-1670/B-1388/C-1338
- Koletzko B, Schiess S, Brands B et al (2010) Infant feeding practice and later obesity risk. Indications for early metabolic programming. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 53:666–673
- Koletzko B, Cremer M, Flothkötter M et al (2018) Ernährung und Lebensstil vor und während der Schwangerschaft – Handlungsempfehlungen des bundesweiten Netzwerkes Gesund ins Leben. *Geburtshilfe & Frauenheilkunde, GebFra Science*
- Kuc S et al (2013) Maternal characteristics. Mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. *PLOS*. ► <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063546>
- Lao TT et al (2006) Maternal age and prevalence of gestational diabetes mellitus. *Diab Care* 29:948–949
- Lee V, Tobin JM, Foley E (2006) Relationship of cervical ectopy to chlamydia infection in young women. *J Fam Plann Reprod Health Care* 32:104–106
- Levran D, Shoham Z, Geranek M, Greenwald M, Mashiah S (1988) The value of amniocentesis in surveillance of postdate pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 28:271–274
- Lindheimer MD, Kanter D (2010) Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 115(2):365–375
- Luke B, Brown MB (2007) Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. *Hum Reproduction* 22:1264–1272
- Moller AB et al (2017) Early antenatal care visit: a systematic analysis of regional and global levels and

- trends of coverage from 1990 to 2013. *Lancet Glob Health* 5:e977
- NICE Clinical Guidelines No.62. National collaborating centre for women's and children's health – commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Routine care for the healthy pregnant woman (2008)
- Nicolle LE, Bradley S, Colgan R et al (2005) Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 40:643
- Ochsenbein-Kölble N, Roos M, Gasser T, Zimmermann R (2007) Cross-sectional study of weight gain and increase in BMI throughout pregnancy. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 130:180–186
- Oken E (2015) Routine weighing of women in pregnancy is of limited value and should be abandoned – Against. *BJOG* 122:1101
- Ong JJ, Chen M, Hocking J et al (2015) Chlamydia screening für pregnant women aged 16–25 years attending an antenatal service: a cost-effective-ness study. *BJOG* 123:1194–1202
- Owusu-Edusei K, Chesson HW, Leichliter JS et al (2013) The association between racial disparity in income and reported sexually transmitted infections. *Am J Public Health* 103:910–916
- Patterson F, Andriole VT (1997) Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era. *Infect Dis Clin North Am* 11:593
- Pattison N, McCowan L (2010) Cardiotocography for antepartum fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD 001066
- Pschyrembel W (1973) *Praktische Geburtshilfe*, 14. Aufl. De Gruyter, Berlin
- Rahman MM, Abe SK, Rahman MS et al (2016) Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 103:495–504
- Rasmussen KM, Abrams B, Bodnar LM et al (2010) Recommendations for weight gain during pregnancy in the context of the obesity epidemic. *Obstetrics Gynecology* 116:1191–1195
- Robert-Koch-Institut (2016) Syphilis in Deutschland im Jahr 2015: Weiterer verstärkter Anstieg von Syphilis-Infektionen bei Männern, die Sex mit Männern haben. *Epid Bull* 50/2016 ► <https://doi.org/10.17886/epibull-2016-bull> 50/2016
- Robert-Koch-Institut (2017) Schätzung der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl der Menschen mit HIV-Infektion in Deutschland *Epid Bull* 47/2017
- Rongkavilit C, Asmar BI (2011) Advances in prevention of mother-to-child HIV transmission: the international perspectives. *Indian J Pediatr* 78:194–204
- Ros HS, Cnattingius S, Lipworth L (1998) Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 147:1062
- Schild RL (2016) Schwangerschaftsvorsorge. In: Schneider H, Husslein P, Scheider KTM (Hrsg) *Die Geburtshilfe*. Springer, Berlin, S 191–202
- Schild RL, Wacker J (2013) Schwangerenvorsorge. In: Wacker J et al (Hrsg) *Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. Springer, Berlin, S 31–42
- Schnarr J, Smaill F (2008) Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest* 38(Suppl 2):50
- Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J et al (1998) Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National institute of child health and human development network of maternal-fetal medicine units. *N Engl J Med* 339:667
- Siemer J, Schild RL, Hoopmann M (2013) Neuronen im Mutterpass und pränatalen Ultraschall. *Geburtsh Frauenheilkd* 73:R49–R62
- Smaill FM, Vazquez JC (2015) Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*:CD000490
- Sobel JD, Kaye D (2010) Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Hrsg) *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 7, vol 1. Elsevier, Philadelphia, S 957
- SOGC (2007) Clinical practice guideline fetal health surveillance: antepartum and intrapartum consensus guideline no. 197
- Soothill PW, Finning K, Latham T et al (2014) Use of cfDNA to avoid administration of anti-D to pregnant women when the fetus is RHD-negative. *BJOG* 122:1682–1686
- Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P (2015) Screenin and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD011263. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011263.pub2>
- Ständige Impfkommision (STIKO) am Robert Koch – Institut (2010) Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Influenza. *Epidemiologisches Bull* 31:299–309
- Steer PJ (2015) Routine weighing of women in pregnancy is of limited value and should be abandoned – For. *BJOG* 122:1101
- Stubert J, Reister F, Hartmann S, Janni W (2018) Dtsch Ärztebl 115:276–283
- Stück B, Parasher KS, Bartsch M (2001) Generelles Hepatitis-B-Screening. *Dtsch Ärztebl* 98:A329–A331

- Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM (2013) The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens* 3:44–47
- Villar J, Carroli G, Khan-Neelofur D, Piaggio G, Gulmezoglu M (2001) Patterns of routine antenatal care for low-risk pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD000934
- Voigt M (2005) Häufigkeitsverteilung der Schwangerschaftsrisiken. In: Rath W, Frieze K (Hrsg) *Erkrankungen in der Schwangerschaft*. Georg Thieme, Stuttgart 2–4
- Vural T, Toz E, Ozcan A et al (2016) Can anemia predict perinatal outcomes in different stages of pregnancy? *Pak J Med* 32:1354–1359
- Wacker J: Eine Last fürs Leben Interview; BNN 26.03.2019
- Walker GJ (2001) Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD 001143
- Wallwiener D (2016) 237. Stellungnahme der DGGG zu dem Thema „Nichtinvasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“ ► https://www.dggg.de/fileadmin/documents/stellungnahmen/aktuell/2016/237_Rh-Sensibilisierung_im_Rahmen_der_Vorsorge_gemaess_Mu-RiLi.pdf
- Walmsley S (2003) Opt in or opt out: what is optimal for prenatal screening for HIV infection? *CMAJ* 168:707
- Weichert A, Henrich W (2016) Von der Geburtshilfe zur Geburtsmedizin *Gynäkologe* 49:499–505
- Westergaard HB, Langhoff-Roos J, Lingman G, Marsal K, Kreiner S (2001) A critical appraisal in high-risk pregnancies: use of meta-analysis in evidence-based obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17:466–476
- WHO (2017) Urinary iodine concentrations for determining iodine status in populations. Online: ► <http://app.who.int/iris/bitstream/10665>
- Wong VC, Ip HM, Reesink HW et al (1984) Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1(8383):921–926
- Workowski KA, Bolan GA (2015) Center for disease control and prevention sexually transmitted disease treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 61:1
- World Health Organization (2014) Investment case for eliminating mother-to-child transmission of syphilis. ► <http://www.who.int/reproductivehealth/publications>
- Yim CH (2016) Update on the management of thyroid disease during pregnancy. *Endocrinol Metab* 31:386–391

Intrauterine und perinatale Infektionen

Hannes Hudalla, Christina Gesell und Johannes Pöschl

5.1 Toxoplasmose – 65

5.1.1 Diagnostik – 65

5.1.2 Klinik – 67

5.1.3 Therapie – 68

5.1.4 Prophylaxe – 69

5.2 Röteln – 69

5.2.1 Diagnostik – 69

5.2.2 Klinik – 70

5.2.3 Therapie und Prophylaxe – 70

5.3 Cytomegalie – 71

5.3.1 Diagnostik – 71

5.3.2 Klinik – 72

5.3.3 Therapie und Prophylaxe – 72

5.4 Herpes simplex – 74

5.4.1 Diagnostik – 74

5.4.2 Klinik – 74

5.4.3 Therapie und Prophylaxe – 74

5.5 Varizella Zoster – 74

5.5.1 Diagnostik – 75

5.5.2 Klinik – 76

5.5.3 Therapie und Prophylaxe – 76

5.6 Parvovirus B 19 – 76

5.6.1 Diagnostik – 76

5.6.2 Klinik – 77

5.6.3 Therapie und Prophylaxe – 77

5.7 Hepatitis B – 78

5.7.1 Diagnostik – 78

5.7.2 Klinik – 78

5.7.3 Therapie und Prophylaxe – 78

5.8 Hepatitis C – 78

5.8.1 Diagnostik – 79

5.8.2 Klinik – 79

5.8.3 Therapie und Prophylaxe – 79

5.9 HIV – 79

5.9.1 Diagnostik – 80

5.9.2 Klinik – 80

5.10 Muttermilch – 81

Literatur – 82

Die häufigsten intrauterinen und perinatalen viralen-parasitären Infektionen (TORCH) werden in Hinsicht auf Prophylaxe oder Therapieempfehlungen und in ihren Risiken für den Fetus und das Neugeborene beschrieben.

5.1 Toxoplasmose

Der Parasit *Toxoplasma gondii* wird durch oozystenausscheidende Katzen, rohes zystenhaltiges Fleisch und ungewaschene kontaminierte Nahrung auf den Menschen übertragen. Die transplazentare Übertragung von Tachyzoiten auf das Ungeborene erfolgt während der Parasitämie der Mutter. Die Seroprävalenz von Frauen im gebärfähigen Alter liegt in Deutschland zwischen 20 und 48 % (Willing et al. 2016). In der Regel führt nur eine Erstinfektion in der Schwangerschaft zu einer kongenitalen Infektion. Extrem selten kommt es bei Reaktivierung einer latenten Infektion oder bei einer Infektion mit einem anderen *Toxoplasma-gondii*-Genotyp zur Übertragung. Die Inzidenz einer konnatalen Infektion beträgt zwischen 1/1000 bis 1/10.000 Geburten (American Academy of Pediatrics 2015). Die Inkubationszeit beträgt meist 2–3 Wochen.

➤ Die konnatale Toxoplasmose ist meldepflichtig.

5.1.1 Diagnostik

In Deutschland ist eine routinemäßig durchgeführte Untersuchung auf Toxoplasmose während der Schwangerschaft nicht vorgeschrieben. Nach den Mutterschutzrichtlinien sind serologische Untersuchungen auf Infektionen mit Toxoplasmose nur bei begründetem Verdacht auf Toxoplasmose durchzuführen (Mutterschutzgesetz 2017).

Häufig verläuft eine akute Infektion von Schwangeren mit *Toxoplasma gondii* asymptomatisch. Deshalb sollte die Diagnose während der Schwangerschaft serologisch gestellt werden. Hierbei wird das Serum

zuerst auf schon vorhandene, Toxoplasma-spezifische IgG- und IgM-Ak untersucht (Toxoplasma-Antikörper-Suchtest).

Nach akuter Infektion zeigen IgG-Ak (indirekte Immunfluoreszenz oder Enzym-Immuno-Assay) einen Peak nach 1–2 Monaten und bleiben lebenslang erhöht. Bei Serokonversion oder einen vierfachen IgG-Ak-Anstieg soll zum Beweis einer akuten Infektion IgM-Ak quantitativ Immunosorbent-Agglutination-Assay-ISAGA) bestimmt werden. IgM-Antikörper sind zwei Wochen nach der Infektion nachweisbar und erreichen einen Peak nach einem Monat.

1. Toxoplasmose Antikörper-Suchtest

Toxoplasma-Gesamt-Test (IgG- und IgM-Antikörper)

Sind beide Tests negativ, dann besteht weder eine Infektion noch eine Immunität.

Die Schwangere sollte regelmäßig alle acht (bis zwölf) Wochen serologisch auf Toxoplasma-spezifische Antikörper untersucht und auf Präventivmaßnahmen hingewiesen werden, mit denen eine akute Infektion in den meisten Fällen verhindert werden kann.

2. Toxoplasma-IgM-Antikörper-Test

Ergibt der Test ein negatives Ergebnis (bei positivem IgG-Ak-Test), so kann von einer inaktiven (latenten), insbesondere für eine bestehende Schwangerschaft nicht relevanten, Toxoplasma-Infektion ausgegangen werden.

Ergibt der Test ein positives Ergebnis, so muss, durch weitere Abklärungsverfahren eine aktive von einer inaktiven oder abklingenden Infektion mit persistierenden IgM-Antikörpern differenziert werden.

IgM-Antikörper sind zwei Wochen nach der Infektion nachweisbar und erreichen einen Peak nach einem Monat. Der Nachweis von IgM-Antikörpern entspricht jedoch nicht automatisch einer frischen Infektion, da IgM-Antikörper über Monate und selten bis zu 2 Jahre hinweg persistieren können. Deshalb muss bei jeder Schwangeren mit positiven IgM-Ak-Befund nach ca. 14 Tagen eine serologische Kontrolle erfolgen. Einzig der fehlende Nachweis von IgM-Ak schließt dann eine akute Infektion aus. Der Nachweis des

Tab. 5.1 Bewertung der Antikörperkonzentrationen

1) IgG niedrig, IgM niedrig: inaktive Infektion (latent)
2) IgG hoch, IgM niedrig: abklingende Infektion
Bewertung von 1) und 2): Kontrolle in 2–3 Wochen
3) IgG hoch, IgM hoch: aktive Infektion
4) IgG niedrig, IgM hoch: akute Infektion
Bewertung von 3) und 4): Therapiebeginn und Zusendung an Speziallabors sowie Kontrolle in 2–3 Wochen
Das untersuchende Labor muss festlegen, was als hoher oder niedriger Wert zu gelten hat

Tab. 5.2 Bewertung der Aviditätstests

- 1) Akute Infektion <4 Monate = geringe Avidität (geringe Affinität der Antikörper zu den Antigenen)
- 2) Latente Infektion >4 Monate = hohe Avidität (hohe Affinität der Antikörper zu den Antigenen)

IgA, welches nach akuter Infektion schneller als IgM abfällt, ist sinnvoll bei kongenitalen Infektionen oder bei Schwangeren.

Weitere Diagnostik (■ Tab. 5.1):

Falls diese Kombinationen keine sichere Unterscheidung zwischen akuter und länger zurückliegender Infektion erlauben, sollten sogenannte Aviditätstests zum Einsatz kommen. Solche Aviditätstests erlauben in der Regel den Ausschluss einer Infektion in den letzten 4 Monaten (■ Tab. 5.2).

5.1.1.1 Pränatale Diagnostik

Die pränatale Diagnostik der Toxoplasmose beruht hauptsächlich auf dem direkten Nachweis der Erreger durch PCR-DNA.

Erregernachweis durch PCR aus Fruchtwasser gilt

- mindestens 16. Schwangerschaftswoche
- ohne spezifische Therapie mit Pyrimethamin/Sulfadiazin (Gefahr von falsch-negativen PCR-Befunden)

- die Toxoplasmose-Infektion der Mutter sollte mindestens 4 Wochen alt sein (serologische Befunde der Mutter), da ansonsten die Erreger das Fruchtwasser noch nicht erreicht haben.

Ein positiver PCR-Befund muss immer kritisch hinterfragt werden und darf nie isoliert von serologischen und sonografischen Befunden interpretiert werden, ein negativer Befund schließt eine Infektion nicht aus.

5.1.1.2 Postnatale Diagnostik

Bei Verdacht oder bestätigter primärer Toxoplasmose erfolgt beim Neugeborenen eine klinische Untersuchung mit neurologischem Status, eine ophthalmologische Untersuchung und eine Schädelsonografie spätestens bis zur U2.

Durchführung eines Hörtests (BERA), evtl. MRT im Verlauf.

Im Falle einer gesicherten primären Toxoplasmose-Infektion der Mutter während der Schwangerschaft und auch bei sonstigen Verdachtsfällen sollten postpartal folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

Mutter:

Serum: IgG-ELISA, Gesamt-IgG, IgA- und IgM-ISAGA

Kind:

Serum: IgG-ELISA, Gesamt-IgG (dienen zur Verlaufskontrolle und für etwaige vergleichende IgG-Profile im Immunoblot), IgA, IgM- und IgE-ISAGA (bei Bedarf auch weitere Testverfahren).

Diese o.g. Antikörper sollen immer parallel von Mutter und Kind abgenommen werden, um Leih-titer zu unterscheiden.

PCR-DNA-Nachweis im Blut, Liquor oder Amnionflüssigkeit.

Cave: Bei Untersuchungen des Nabelschnurblutes (ca. 5 ml: PCR) und des Fruchtwassers (ca. 20 ml: PCR) besteht die hohe Gefahr der Kontamination durch mütterliches Blut, daher sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

Eine konnatale Toxoplasmose wird diagnostiziert: durch den Nachweis von spezifischen IgM- und/oder IgA-Antikörpern im peripheren Blut des Neugeborenen nach Geburt oder in den ersten sechs Lebensmonaten.

Für eine pränatale Infektion sprechen auch die mittels vergleichendem Immunoblot (parallele Testung von mütterlichem und kindlichem Serum) nachgewiesenen IgG-Antikörper des Neugeborenen.

Wenn nach der Geburt innerhalb der ersten zwölf Lebensmonate spezifische IgG-Antikörpertiter ansteigen oder über 12 Lebensmonate persistieren, kann eine konnatale Toxoplasmose-Infektion durch diese Immunglobulinklasse diagnostiziert werden.

Bei den präpartal behandelten Kindern, deren Mütter pränatal Sulfadiazin-Pyrimethamin erhalten hatten, können die geschilderten diagnostischen Merkmale, insbesondere die Bildung der IgA- und/oder IgM-Antikörper post partum fehlen. Die Diagnose kann dann nur durch serologische Verlaufskontrollen über 6–12 Monate gesichert werden.

Die Bildung von spezifischen Antikörpern kann auch durch eine postnatale Therapie unterdrückt werden, nach Absetzen der Therapie lässt sich aber meist ein sogenannter serologischer Rebound beobachten.

Falls jedoch IgM- oder IgA-Antikörper in den ersten Lebenstagen nachgewiesen werden, sollte eine Kontrolle nach weiteren 7–10 Tagen, dann nach 4–6 Wochen erfolgen.

➤ **Ein IgG-Titer des Neugeborenen ist meist Ausdruck eines von der Mutter tranferierten Leih-titers. Auch bei nicht infizierten Neugeborenen können aufgrund eines aktiven transplazentaren Transportes höhere Toxoplasma-IgG-Titer als bei der Mutter gemessen werden.**

Ein Abfall des Leih-titers soll in regelmäßigen Abständen (3–6–12 Monate) so lange dokumentiert werden, bis keine Antikörper mehr nachweisbar sind. Mit 12 Monaten sollten die transplazentar übertragenen IgG verschwunden sein.

5.1.2 Klinik

Eine mütterliche Infektion in der Frühschwangerschaft führt seltener zur fetalen Infektion als in der Spätschwangerschaft.

Wahrscheinlichkeit der diaplazentaren Übertragung:

1. Trimenon 14 %, früh häufig Abort, 2. Trimenon 29 %, 3. Trimenon 59 %

Jedoch sind die fetalen Schäden bei einer frühen Infektion schwerwiegender als bei späten Infektionen. Bemerkenswert ist, dass das Risiko für Augenveränderungen gleichbleibend zwischen 20–30 % liegt, unabhängig vom Zeitpunkt der maternalen Erstinfektion während der Schwangerschaft (Groß 2001).

80–90 % aller Neugeborenen mit kongenitaler Infektion sind bei Geburt asymptomatisch, obwohl die meisten Kinder später Sehstörungen, Lernschwierigkeiten, Epilepsien, Hörstörungen (bis zu 26 %) oder eine mentale Retardierung entwickeln können. Bei den klinisch apparenten Infektionen dominiert die Chorioretinitis (unbehandelt bis zu 90 %), die sich bei den postnatal unauffälligen Kindern auch erst nach Monaten, Jahren (meist bis zum sechstem Lebensjahr) oder bis ins Erwachsenenalter manifestieren kann (Freeman et al. 2008).

3–5 % der Neugeborenen mit einer konnatalen Toxoplasmose-Infektion zeigen bei Geburt auch tatsächlich die klassische Trias aus Hydrozephalus, zerebralen Verkalkungen und einer Chorioretinitis. Weitere Symptome können Hepatosplenomegalie, Hepatitis, Ikterus oder Thrombopenie sein.

➤ Merke

Die Toxoplasmose-Überwachung während der Schwangerschaft verfolgt vorrangig zwei Ziele: 1) die Vermeidung kindlicher Infektionen und 2) die Verbesserung der Prognose bereits infizierter Kinder.

5.1.3 Therapie

Eine randomisierte Multizenterstudie (Mandelbrot et al. 2018) konnte im Vergleich einer pränatalen Therapie mit Pyrimethamin und Sulfadiazin versus Spiramycin im Trend eine geringere Transmission bei der Therapie mit PS zeigen, das Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant.

In einer Metaanalyse von 26 Kohorten (SYROCOT, Théaut et al. 2007) war das Risiko für eine Transmission geringer bei frühem Therapiebeginn mit 3 Wochen versus >8 Wochen nach Serokonversion. Es zeigte sich keine signifikante Abnahme der klinischen Manifestation beim Neugeborenen.

In einer Studie aus Deutschland (Hotop et al. 2012) konnte gezeigt werden, dass nach dem in Deutschland angewandten Therapie-schemata mit Spiramycin bis zur 16. SSW, gefolgt von Pyrimethamin und Sulfadiazin über mindestens 4 Wochen, bzw. Weiterführung der Therapie bei Nachweis der Infektion beim Fetus, die Transmissionsrate (gesamt 5 %) und die Rate klinischer Manifestation bei Neugeborenen (1,6 %) niedriger war als in Studien in anderen Ländern.

Bei frühzeitigem Therapiebeginn innerhalb der ersten 4 Wochen lag die Häufigkeit klinischer Manifestationen bei 19 %, während

die Manifestationsrate bei spätem Therapiebeginn nach der 8. Woche auf ca. 70 % anstieg.

5.1.3.1 Bei Erstinfektion <16 SSW

Bis zum Ende der 15. SSW wird mit Spiramycin behandelt, da Pyrimethamin möglicherweise teratogen ist.

Spiramycin 3 g = 9 Mio IE/(z. B. 3 × 2 Tbl.
Rovamycine-FiTab à 1.500.000 IE* tgl.)

5.1.3.2 Bei Erstinfektion >16 SSW

Behandlung mindestens 4 Wochen:

Pyrimethamin (beispielsweise Daraprim*):

1. Tag 50 mg, dann 25 mg/1 × tgl. und
Sulfadiazin (50 mg/kgKG, max. 4 g) in
4 ED tgl (z. B. Sulfadiazin-Heyl 500 mg:
4 × 2 Tbl. tgl.)

und

Folsäure 10–15 mg tgl. (Lederfolat®
oder Leucoverin®). Cave: Keine Folsäure
verordnen, Folsäure neutralisiert die anti-
biotische Wirkung!

5.1.3.3 Bei konnataler Infektion

Die Effektivität einer antiparasitären Therapie des Neugeborenen bei nachgewiesener konnatalen Toxoplasmose konnte bisher nicht in placebokontrollierten randomisierten Studien nachgewiesen werden. Nach postnataler Therapie scheint im Vergleich mit historischen Kontrollen das Outcome jedoch verbessert (Augenläsionen, kognitive Entwicklung, Gehör) (McLeod et al. 2006).

Bei asymptomatischer, labordiagnostisch aber zweifelsfrei gesicherter Toxoplasmose ist die Therapie eher empfohlen. Bei Neugeborenen, bei deren Müttern eine schwangerschaftsrelevante Toxoplasmose nachgewiesen wurde, die aber postnatal weder klinisch noch labordiagnostisch Hinweise auf eine konnatale Infektion zeigen, kann zunächst auf eine Therapie verzichtet werden.

Bei den Vorsorgeuntersuchungen U3–U6 (3, 6, 12 Monate) erfolgen weitere labor-diagnostische Kontrollen sowie engmaschige

augenärztliche Kontrollen (zunächst alle 3 Monate).

Ein signifikant ansteigender oder über das 1. Lebensjahr hinaus persistierender spezifischer IgG-Wert beweist auch bei asymptomatischen Kindern die Infektion.

- **Toxoplasma gondii ist durch Gabe von Medikamenten unabhängig von der Therapiedauer nicht zu eradizieren.**

Empfohlen wird unbedingt eine antiparasitäre Therapie bei Auftreten einer Chorioretinitis oder bei Beobachtung neuer (frischer) entzündlicher Herde am Augenhintergrund. Dies beschleunigt die Abheilung, kann aber Rezidive nicht verhindern. Die Daten zeigen jedoch auch, dass sich die Chorioretinitis häufig in der Augenperipherie abspielen kann, ohne wesentliche Beeinträchtigung der Sehkraft.

Behandlungsschema für symptomatische Neugeborenen:

Pyrimethamin: 1 mg/kg KG/Tag 1 × tgl
+

Sulfadiazin: (50) -100 mg/kgKG /Tag, in 2 ED

+

Folinsäure: 10 mg pro Woche in 2 ED während und 1 Woche nach Beendigung der Therapie mit Pyrimethamin

Therapiedauer: 12 Monate

DGPI 7. Auflage (2018)

Laborkontrollen unter Therapie (Neutropenie, Anämie, Lebertoxizität)

Zusätzliche Gabe von Glukokortikoiden bei Liquorprotein >1 g/dl oder aktiver Chorioretinitis.

5.1.4 Prophylaxe

- Nur gekochtes/gebratenes Fleisch essen (innere Temperatur >66 °C). Rohe Wurstwaren unbedingt meiden!
- Katzenklo täglich mit Handschuhen reinigen oder noch besser reinigen lassen

(heißes Wasser, >70 °C). Zur Fütterung Trockenfutter bzw. Dosenfutter bevorzugen.

- Nach der Gartenarbeit, nach der Küchenarbeit und vor dem Essen Hände mit Seife o.ä. gründlich waschen. Früchte und Gemüse gut waschen.

5.2 Röteln

Das Rötelnvirus wird aerogen durch Tröpfchen übertragen. Die Inkubationszeit beträgt 14–23 Tage. Das Virus kann jedoch schon 7 Tage vor Ausbruch des Exanthems bis 14 Tage danach im Nasensekret ausgeschieden werden. Kinder können das Virus bis zu 1 Jahr im Nasensekret oder im Urin ausscheiden. Die Seroprävalenz in Deutschland beträgt ca. 97 %. In den letzten Jahren sind <5 Fälle/Jahr einer Rötelnembryopathie gemeldet worden.

5.2.1 Diagnostik

5.2.1.1 Immunstatuskontrolle vor Schwangerschaft

Die Kontrolle der Immunität erfolgt serologisch.

- **Die Immunität sollte möglichst vor einer Schwangerschaft geklärt werden, um bei fehlendem Schutz eine Impfung vorher durchführen zu können.**

Ein ausreichender Schutz ist gegeben nach einer 2-maligen Impfung oder bei einem IgG-Antikörpertiter von: $\geq 1:32$ mit dem Hämagglutinationshemmtest (HHT) und/oder Anti-Rötelnvirus >15 IU/ml (ELISA). Schwangere mit einem IgG-Röteltiter unterhalb der angegebenen Grenzen sind in der 16.–17. Schwangerschaftswoche einer erneuten Serumkontrolle zu unterziehen.

5.2.1.2 Infektion in der Schwangerschaft

Bei Verdacht einer Rötelninfektion oder bei Rötelnkontakt bis zur 17. Schwangerschaftswoche wird der Immunstatus (IgG und IgM im HHT) bestimmt. Diese Stufen-diagnostik kann im Falle eines positiven Ergebnisses je nach Situation mit Zusatztests wie Immunoblot, IgG-Aviditätsbestimmung und IgM- μ -Capture-Assays erweitert werden, um eine Primärinfektion nachzuweisen bzw. auszuschließen oder eine Reinfektion zu diagnostizieren. Bei Vorliegen eines positiven IgM-Befundes ist zu beachten, dass IgM-Antikörper lange nach Infektion persistieren können (bei ca. 3 % gesunder Schwangerer finden sich länger persistierende IgM-Titer nach Infektion) oder durch Kreuzreaktion mit anderen Viren oder polyklonale Stimulierung zu falsch-positiver Detektion führen: Auch hier helfen oben genannte Tests zur Sicherung der Diagnose. Nach 1–2 Wochen sollte zur Kontrolle die Bestimmung wiederholt werden. Eine akute Infektion kann dann durch den Nachweis eines 4-fachen IgG-Titeranstiegs, im Parallelansatz getestet, bestätigt werden.

5.2.1.3 Pränatale Diagnostik

Die pränatale Röteldiagnostik beim Feten wird bei serologisch unklärbarem IgM-Befund, Vorliegen einer Erst- oder Reinfektion bis zur 18. SSW und bei sonografischen Auffälligkeiten durchgeführt. Als diagnostische Möglichkeiten stehen zum einen eine PCR-Untersuchung auf Röteln-RNA aus einem Chorionzottenbiopsat (11.–18. SSW), Fruchtwasser und Fetalblut (18.–22. SSW) zur Verfügung. Zum anderen können ab der 22. SSW im Fetalblut röteln-spezifische IgM-Antikörper nachgewiesen werden.

5.2.1.4 Postnatale Diagnostik

Der Nachweis einer konnatalen Rötelninfektion beim Neugeborenen erfolgt zum einen über die Bestimmung der IgM-Ak (~95 % positiv). Hier ist zu beachten, dass

diese auch bei asymptomatisch infizierten Kindern nachzuweisen sind. Zum anderen kann der Nachweis durch direkten Virusnachweis in Urin, Rachensekret oder Liquor durch PCR erfolgen.

In 70 % der Fälle einer manifesten Rötelnembryopathie werden Erreger bis zum 6. Monat ausgeschieden. Asymptomatisch infizierte Kinder scheiden seltener und weniger lang Rötelnviren mit dem Urin aus.

Der direkte Nachweis des Rubellavirus aus Sekreten in Zellkultur ist schwierig und kann insbesondere bei Abklärung konnataler Infektion in Speziallabors durchgeführt werden.

5.2.2 Klinik

Embryopathie zu 85 % bei Infektion im 1., 20–30 % während des 2. und 5 % während des 3.–4. Schwangerschaftsmonats (Katarakt; Innenohr Schwerhörigkeit, Herzfehler – Ductus Botalli apertus –, mentale Retardierung). Nach der 18. SSW besteht kein Risiko einer Rötelnembryopathie mehr.

5.2.3 Therapie und Prophylaxe

Die Rötelnimpfung sollte mindest 28 Tage vor Beginn einer Schwangerschaft erfolgen. Wenn eine Frau innerhalb dieser 28 Tage schwanger wird, besteht ein 2 % Risiko für eine asymptomatische Infektion. Kongenitale Fehlbildungen sind bisher nicht beschrieben, sodass die Impfung keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch darstellt.

Eine postexpositionelle Röteln-Immunglobulin-Prophylaxe wird wegen fehlender Daten nicht empfohlen. Zum einen sind die klinischen Zeichen einer Infektion bei Schwangeren seltener und unspezifischer, zum anderen garantiert eine Immunglobulin-Gabe nicht, dass keine Infektion stattfindet. Es sind Kinder mit Rötelnembryopathie nach zeitgerechter Immunglobulin-Gabe beschrieben.

5.3 Cytomegalie

Die CMV-Infektion ist die häufigste kongenitale Infektion (0,5–1 %) mit manifester Erkrankung bei Geburt und mit Spätfolgen. Das Risiko einer intrauterinen Infektion mit Folgen für das Neugeborene ist in der ersten Schwangerschaftshälfte am größten. Die Seroprävalenz beträgt in Deutschland bei schwangeren Frauen 42 % (Enders et al. 2012). Eine CMV-Infektion kann zwischen Mutter und Kind transplazentar, perinatal und postnatal durch Speichel und Muttermilch übertragen werden. Mehr als 50 % aller Neugeborenen werden durch CMV-haltige Muttermilch infiziert. Lebensbedrohlich krank werden jedoch nur sehr kleine Frühgeborene unter 32–34 SSW.

5.3.1 Diagnostik

5.3.1.1 Infektion in der Schwangerschaft

Die Untersuchung auf CMV ist nicht in dem Screening nach den Mutterschaftsrichtlinien enthalten. Bei Feststellung der Schwangerschaft sollte die Bestimmung des CMV-IgG-Serostatus erhoben werden, bei Schwangeren mit erhöhtem Infektionsrisiko durch familiäre oder berufliche CMV-Exposition mit Kindern bis zum 3. Lebensjahr soll zum Zeitpunkt der Feststellung der Schwangerschaft der vollständige CMV-IgG/IgM-Serostatus erhoben werden.

Es ist sinnvoll, den CMV-Antikörperstatus (IgG und IgM) in der Frühschwangerschaft zu bestimmen. Liegt kein IgG vor, sollte eine Präventionsberatung erfolgen und der Antikörperstatus in der 20.–24. SSW wiederholt werden, um eine Serokonversion zu erkennen. Eine Primärinfektion wird durch den Nachweis einer Serokonversion oder wenn die CMV-IgM-Antikörper (hoch) positiv und im weiteren Verlauf abfallend sind, diagnostiziert.

Zu beachten ist, dass ein positiver IgG- und IgM-Befund neben einer Primärinfektion auch durch lang persistierende IgM-Antikörper (>1 Jahr) oder durch eine

Virusreaktivierung hervorgerufen werden kann. Ein positiver IgM-Befund erfordert deshalb weitere Abklärung durch Testung eines Vorserums, Durchführung eines Aviditätstests oder Nachweis neutralisierender Antikörper zur Unterscheidung zwischen Reinfektion und Primärinfektion.

5.3.1.2 Pränatale Diagnostik

Bei diagnostizierter Primärinfektion der Mutter ist ein PCR-DNA-Nachweis im Fruchtwasser oder im fetalen Blut möglich. Die Fruchtwasseruntersuchung sollte nach 6–8 Wochen nach mütterlicher Primärinfektion ab der 21. SSW durchgeführt werden. Eine kindliche Schädigung kann aber selbst bei positivem Nachweis nur über Ultraschalldiagnostik festgestellt werden.

5.3.1.3 Postnatale Diagnostik

Bei Verdacht einer CMV-Infektion sollte bis zur 2.–3. Lebenswoche kindlicher Urin auf CMV (PCR) untersucht werden. Eine Virurie in den ersten drei Lebenswochen ist beweisend für eine konnatale CMV-Infektion; kann jedoch ab der vierten Lebenswoche hinweisend für eine postnatal erworbene Infektion sein. Die Virurie kann über Jahre bestehen.

➤ Ein PCR-Nachweis im Blut ist möglich, aber nicht zuverlässig genug. Ein IgM-Test aus Nabelschnurblut oder Serum fällt oft negativ aus.

5.3.1.4 Perinatale CMV-Infektion des Früh- und Neugeborenen (Risikogruppe: Frühgeborene <32–34 SSW) durch Muttermilch

Frühgeborene können durch CMV-haltige Muttermilch infiziert werden. Das Infektionsrisiko beträgt ca. 16–36 % und die Hälfte der Kinder zeigt mindestens eines der Symptome dieser Infektion. Daher sollte mütterliches CMV-IgG (und -IgM) bei drohender

Frühgeburt (<34 SSW) erhoben werden. Beim reifen und gesunden Kind ist keine Diagnostik notwendig.

5.3.2 Klinik

Bei einer Erstinfektion während der Schwangerschaft steigt die materno-fetale Transmissionsrate mit zunehmendem Gestationsalter an (37 % im ersten, 41 % im zweiten und 65 % im dritten Trimenon) und ca. 10–15 % der Neugeborenen haben Symptome bei Geburt (Picone et al. 2013).

Nach einer Reaktivierung liegt die Transmissionsrate bei 1 % und die meisten dieser Neugeborenen scheinen bei Geburt asymptomatisch, bis zu 12 % können eine Hörstörung entwickeln (Lim und Lyall 2017).

Die CMV-Infektion ist die häufigste intrauterine Infektion des Kindes und stellt die häufigste nicht genetische Ursache einer Hörstörung dar, betroffen sind 33 % aller symptomatischen Neugeborenen nach Primärinfektion. Die Hörstörung kann bereits bei Geburt auftreten, in 18–30 % zeigt sich ein verzögertes Auftreten. Häufig ist der Hörverlust fortschreitend (Goderis et al. 2014).

Eine Hörstörung besteht oder entwickelt sich bei den bei Geburt zunächst asymptomatisch erscheinenden Neugeborenen in 10 % der Fälle.

- Ca. 10 % der kongenital infizierten NG haben Symptome bei Geburt: Hypotrophie, Hepatosplenomegalie mit Hepatitis, hämatologische Störungen (Thrombopenie, Petechien, „blueberry muffin spots“), ZNS Störungen (Mikrozephalus, intrazerebrale periventrikuläre Verkalkungen, Chorioretinitis).
- Ca. 5–10 % der symptomatischen NG versterben und bis zu 70 % haben Folgeschäden (Hörstörung, Sehschädigung, motorische und kognitive Entwicklungsretardierung).
- Von den infizierten NG, die bei Geburt asymptomatisch sind (80–90 %), entwickeln 6–25 % bleibende Schäden

(insbesondere eine Hörstörung bis zur Taubheit, Sehstörungen (1–2 %), Störungen der neurokognitiven Entwicklung).

- Perinatal übertragene CMV kann besonders bei Frühgeborenen eine schwere bis lebensbedrohliche Pneumonie, Hepatitis und Lymphadenopathie, nicht jedoch neurologische Erkrankungen hervorrufen.

5.3.3 Therapie und Prophylaxe

CMV-negative schwangere Beschäftigte in neonatologischen/pädiatrischen Einrichtungen sollten wegen eines erhöhten Infektionsrisikos für die dort Beschäftigten in einem Bereich mit Kindern über 2 Jahre arbeiten, da ältere Kinder mit kongenitaler/frühpostnataler Infektion weniger Virus im Urin/Speichel ausscheiden. Auch die Arbeit mit immungeschwächten Patienten ist unzulässig.

Zu den wichtigen Hygienemaßnahmen gehört neben Händewaschen auch das Vermeiden von Küssen. Dennoch ist das Risiko, CMV beruflich zu erwerben, äußerst gering.

Prävention der postnatalen CMV-Infektion von FG < 32 SSW: Wenn die Mutter eines Frühgeborenen CMV-IgG-positiv ist, kann nur durch Pasteurisierung der Milch der Virus sicher zerstört werden:

Pasteurisierung von Muttermilch von CMV positiven Müttern bis zum korrigierten Alter von 32 SSW. Kolostrum kann in den ersten 72 h unabhängig vom CMV-Status der Mutter nativ verfüttert werden, da die Vorteile von Kolostrum gegenüber einem geringen CMV-Infektionsrisiko überwiegen. Ab dem 4. Lebenstag des Kindes wird die Muttermilch pasteurisiert. Nach einer Stellungnahme der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (2012) wird angeraten, nur nach Aufklärung der Eltern nicht behandelte Muttermilch an Frühgeborene zu verfüttern oder das Kind an die Brust anzulegen (Haiden et al. 2019).

Eine Bluttransfusion sollte bei Immungeschwächten und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen mit bestrahlten Konserven erfolgen.

In der nicht-randomisierten Initialstudie von Nigro et al. (2005) zeigte sich eine deutliche Reduktion der Rate der kongenitalen CMV-Infektion nach Gabe von passivem Hyperimmunglobulin (100 E/kg) bei maternaler Serokonversion. Rate der kongenitalen Infektion mit Therapie 16 % versus 40 % ohne Therapie; $p=0,02$.

In der ersten randomisierten, placebo-kontrollierten Studie von Revello et al. (2014) konnte allerdings mit Gabe von CMV-Hyperimmunglobulin (Cytotect 100 E/kgKG intravenös 4 wöchentlich) keine signifikante Reduktion der kongenitalen CMV-Infektionen erreicht werden (44 % Placebogruppe versus 30 % Therapiegruppe; $p=0,13$).

Eine weitere pränatale Therapieoption außerhalb der Zulassung ist die orale Gabe von Valaciclovir an Schwangere mit moderat symptomatisch CMV-infizierten Feten. Eine nicht-randomisierte Studie (Leruez-Ville et al. 2016) zeigte ein besseres Outcome der Neugeborenen von Hochdosis-Valaciclovir (8 g/d) behandelten Müttern (82 % asymptomatisch CMV-infizierte Neugeborene) im Vergleich zur unbehandelten historischen Kontrollgruppe (43 % asymptomatisch CMV-infizierte Neugeborene). Schwangere von schwer symptomatisch CMV-infizierten Feten wurden aus der Studie ausgeschlossen, was die Bewertung dieser Ergebnisse erschwert.

Fazit

Aus den oben genannten Studien ergibt sich die derzeitige mütterliche Therapieoption mit Hyperimmunglobulin, 2–3 Gaben im Abstand von 2–4 Wochen bis zur 28. SSW bei unauffälligem Fetus als Prophylaxe und bei auffälligem Kind ausschließlich Valaciclovir.

Behandlung der kongenitalen CMV-Infektion

Bei Verdacht oder bestätigter CMV-Infektion erfolgen beim Neugeborenen eine klinische Untersuchung mit neurologischem Status, eine Hörprüfung, eine augenärztliche Untersuchung sowie eine Schädelsonografie.

Neugeborene mit symptomatischer kongenitaler CMV-Infektion (Alter <21 Tage,

positive CMV-PCR, nachgewiesener Organ- oder ZNS-Beteiligung, einschließlich Hörstörung) sollten behandelt werden. Bei Kindern, die bei Geburt asymptomatisch sind oder milde Symptome ohne ZNS-Beteiligung haben, wird derzeit keine Therapie empfohlen.

In einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie (Kimberlin et al. 2015) zur Valganciclovir-Therapie von Neugeborenen mit symptomatischer HCMV-Infektion zeigte sich, dass die Langzeitkohorte (6 Monate Therapie) im Vergleich zur Kohorte nach sechswöchiger Therapie beim primären Zielkriterium Hörvermögen nach sechs Monaten kein besseres Ergebnis aufwies. Bei den sekundären Zielkriterien Hörvermögen nach 12 Monaten (Normakusis oder Hörverbesserung: 73 % versus 57 %; $p=0,01$) und nach 24 Monaten (Normakusis oder Hörverbesserung: 77 % versus 64 %; $p=0,04$) und bei den Items zur Sprachkomponente sowie rezeptiven Kommunikationskomponente (der entwicklungsneurologischen Untersuchung mittels Bayley-III-Test im Alter von 24 Monaten), erzielten die Studienteilnehmer der sechsmonatigen Therapiegruppe signifikant bessere Scores als die Kinder des Kontrollarms mit nur sechs Wochen Valganciclovir-Therapie.

Therapieschema:

- 6 mg/kgKG Ganciclovir intravenös
2 × täglich

oder

- 16 mg/kgKG Valganciclovir oral 2 × täglich

Regelmäßige Laborkontrollen unter Therapie anfangs wöchentlich. Das Therapieschema einer postnatalen fulminanten CMV-Infektion beim Neugeborenen unterscheidet sich nicht (Gandhi et al. 2010).

Prävention

Sorgfältiges Händewaschen mit Seife nach jeder Art von Kontakt mit Körperausscheidungen von Kleinkindern (Windel wechseln, Füttern, Abwaschen laufender Nasen, Tränen, Speichel, Berühren von bespicheltem Spielzeug etc.). Kleinkinder nicht direkt auf

den Mund küssen, nicht deren Essensreste verzehren und nicht gemeinsam Ess-/Trinkgefäße, Besteck, Zahnbürsten, Waschlappen und Handtücher benutzen.

Die Mehrzahl der Schwangeren steckt sich bei ihren eigenen (oder anderen) CMV-ausscheidenden Kleinkindern an.

5.4 Herpes simplex

Primäre und rekurrende oropharyngeale (HSV-1) und genitale (HSV-2/HSV-1 → 75 %/25 %) Herpes-simplex-Infektionen können einen Herpes neonatorum hervorrufen. Er ist mit 1:20.000 sehr selten. Die Infektion findet meistens perinatal, selten postnatal und nur in Einzelfällen intrauterin statt. Das Risiko für einen Herpes neonatorum beträgt nach vaginaler Geburt bei einer primären Herpes-genitalis-Infektion ca. 50 % und nach einer rekurrenden Infektion <5 %.

5.4.1 Diagnostik

5.4.1.1 Infektion in der Schwangerschaft

Symptomatische Mutter: HSV-PCR aus Abstrichmaterial der Läsionen (vaginal, oral); HSV-IgG/IgM.

5.4.1.2 Postnatale Diagnostik

Neugeborenes: HSV-PCR bei Verdacht und wegen Inkubationszeit am 7. und 14. Lebens- tag (EDTA-Blut, Liquor, Abstrichmaterial Bläschen, Rachen, Nase, Auge, Rektum), HSV-Zellkultur aus Urin (Wachstum aus Körpersekreten und Bläscheninhalt 48 h postpartum ist Zeichen einer Infektion und schließt eine Kolonisation aus).

5.4.2 Klinik

Bei Neugeborenen manifestiert sich die Infektion zu ca. 30 % disseminiert mit Leberversagen und Pneumonie, zu ca. 30 % lokalisiert im ZNS

mit Enzephalitis und zu ca. 30 % lokalisiert auf der Haut, im Mund oder in den Augen. Die einzelnen Symptome treten meist erst nach einer Woche auf, wobei das typische Exanthem bei 20–40 % der NG mit generalisierter Erkrankung oder Enzephalitis nicht auftritt. Die klinischen Zeichen sind Fieber, Irritabilität, Krampfanfälle, sowie Blutungen und Ikterus als Zeichen der Organdysfunktion. Es sterben 25 % der NG mit generalisierter Erkrankung trotz antiviraler Therapie.

➤ Bei Sepsis-Syndrom ohne Bakteriologie und mit Leberausfall immer an HSV denken.

5.4.3 Therapie und Prophylaxe

Acyclovir, Valacyclovir oder Famciclovir in der Schwangerschaft scheinen kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko im 1. Trimenon zu bewirken. Eine orale Therapie bei Herpes genitalis sowie intravenöse Therapie bei schwerer HSV-Infektion können in der Schwangerschaft eingesetzt werden.

Bei floridem Herpes genitalis um die Geburt ist eine Sectio caesarea nur innerhalb von 4 (–6) h nach einem Blasensprung sinnvoll.

In der Muttermilch wird das Virus ausgeschieden. Es soll auf das Stillen verzichtet werden, wenn herpetiforme Bläschen an der Brust vorkommen und wenn es in der Stillzeit zu einer Erstmanifestation einer HSV-Infektion kommt.

Bei Neugeborenen mit Verdacht oder nachgewiesener HSV-Infektion wird unverzüglich eine Acyclovir-Therapie durchgeführt (60 mg/kg/d i.v. in 3 Dosen für 14–21 d).

5.5 Varizella Zoster

Die Seroprävalenz liegt bei ca. 95 % und das Risiko für eine Erstinfektion während der Schwangerschaft <1 %. Die Inkubationszeit beträgt 9–21 Tage (–28

Tage bei Immunsuppression oder nach Varizellen-Zoster-Immunglobulin). Varizellen sind 2 Tage vor und 5–7 Tage nach Auftreten der letzten Läsion (Verkrustung) hoch kontagiös (90–100 % nach Kontakt).

Die Infektion des Feten kann 1–2 Tage vor Ende der mütterlichen Inkubationszeit (d. h. frühestens 8 Tage nach Kontakt) stattfinden.

Bei mütterlichen Varizellen vor der 21. SSW muss mit dem kongenitalen Varzellensyndrom (Risiko 1,4–2 %) gerechnet werden. Es gibt 9 Kasuistiken von Infektion zwischen 21. und 28. SSW in der Literatur (Gibb et al. 2000). Mütterliche Infektion um den Geburtstermin (5 Tage vor bis 2 Tage danach) können schwere neonatale Varizellen (Risiko 8 %) hervorrufen (Koren 2005). Durch transplazentare Übertragung von mütterlichen VZV-Ak kann die Schwere der perinatalen Varizellen vermindert werden, sodass das enge Zeitfenster der Infektion um die Geburt einen Ak-Mangelzustand des NG wiedergibt und den ersten perinatalen Verlauf mitbedingt.

Auch bei der Mutter kann es in der Schwangerschaft zu einer lebensbedrohlichen Varizellen- Pneumonie nach Primärinfektion kommen ($1/10^6$ SS). Ein Zoster führt jedoch zu keiner konnatalen Infektion, da die virämische Phase fehlt.

5.5.1 Diagnostik

5.5.1.1 Immunstatuskontrolle vor Schwangerschaft

Die Bestimmung des Immunstatus ist nicht in den Mutterschaftsrichtlinien vorgesehen. Bei bestehendem Kinderwunsch vor Schwangerschaft ist jedoch zu raten, den VZV-IgG-Antikörpertiter zu bestimmen, und ggf. vor der Schwangerschaft eine Impfung durchzuführen.

(VZV-KBR ist zur Beurteilung der Immunität nicht geeignet, niedrige Antikörper können durch sie nicht erfasst werden.)

5.5.1.2 Varizellenexposition einer Schwangeren mit unbekanntem Varizellenstatus

Bei Varizellenexposition einer Schwangeren mit unbekanntem Varizellenstatus ist die Immunität (Anti-VZV-IgG) zu bestimmen. Bei Varizellenexposition einer Schwangeren mit unbekanntem Varizellenstatus ist die Immunität (Anti-VZV-IgG) zu bestimmen. VZV-IgG kann frühestens ab dem 4. Tag nach Beginn der Erkrankung nachgewiesen werden. Bei Seronegativität ist eine Post-expositionsprophylaxe mit VZV-Immunglobulin bis zu 96 h nach Exposition möglich. Dies scheint, wegen der beschriebenen fetalen Risiken, jedoch nur innerhalb der ersten 28 SSW und um die Geburt sinnvoll.

5.5.1.3 Bei Verdacht auf Varizellen oder Zoster

Der direkte Erregernachweis durch PCR von VZV-DNS ist zu bevorzugen aus: Abstriche von frisch geöffnetem Bläschen, Rachenspülwasser, Liquor, bronchoalveoläre Lavage, Gewebeproben und (nur während der Virämie) EDTA-Blut. Der positive Erregernachweis spricht für eine aktive Infektion in Form einer primären oder auch reaktiven Infektion. Rascher Transport und Verarbeitung sind wichtig.

Antikörperbestimmung (Anti-VZV-IgM/IgA-positiv, IgG-positiv im Verlauf) können bei Verdacht durchgeführt werden, um eine Serokonversion nachzuweisen.

5.5.1.4 Pränatale Diagnostik

Zum Nachweis einer intrauterinen Infektion kann ein VZV-DNA-Nachweis (PCR) aus Fruchtwasser, Chorionzotten oder fetalem Blut (EDTA) vorgenommen werden.

5.5.1.5 Postnatale Diagnostik

Zur postnatalen Diagnostik einer konnatalen VZV-Infektion ist wiederum der direkte

Erregernachweis (PCR-VZV-DNA) aus Abstrichen und EDTA-Blut sinnvoll. Der Erregernachweis mittels Zellkultur ist langwierig, aufwendig und weniger sensitiv. Antikörperbestimmungen (Anti-VZV-IgM/IgG/IgA-positiv) können bei Verdacht zusätzlich durchgeführt werden.

5.5.2 Klinik

Das kongenitale Varizellensyndrom ist charakterisiert durch segmental angeordnete Hautveränderungen (Skarifikationen, Ulzera, Narben), neurologische Erkrankungen und Fehlbildungen (Hirnatrophie, Paresen, Krampfleiden), Augenschäden (Mikrophthalmie, Chorioretinitis, Katarakt) und Gliedmaßenhypotrophie.

Neonatale Varizellen nach peripartaler mütterlicher Infektion können generalisieren (14 %) und eine Hepatitis, Enzephalitis, Meningitis und Thrombozytopenie mit Todesfolge hervorrufen (Letalität ohne Therapie bis 30 %). Neugeborene können postpartal zwischen 1–16 Tagen Varizellen entwickeln, wenn die Mutter peripartal aktive Varizellen hat.

5.5.3 Therapie und Prophylaxe

- In der Schwangerschaft ist eine intravenöse Acyclovir-Therapie bei kompliziertem klinischen Verlauf empfohlen. Eine orale Therapie ist nicht indiziert.
- Intravenöse Acyclovir-Therapie bei NG mit generalisierten neonatalen Varizellen.
- Eine postexpositionelle Varizellenprophylaxe mittels VZIG wird <96 h nach Exposition für ungeimpfte Schwangere bis 20 SSW ohne Varizellen-Anamnese und für Neugeborene, deren Mutter 5 Tage vor bis 2 Tage nach der Entbindung an Varizellen erkrankt, empfohlen. Sie kann den Ausbruch einer Erkrankung verhindern oder deutlich abschwächen.
- Keine VZIG sind indiziert für NG, deren Mütter >48 h postpartal einen Herpes

entwickeln, oder NG, die postnatal mit Varizellen inkubiert werden.

- Seit August 2004 ist die Varizellen-Schutzimpfung von der STIKO für alle Kinder und Jugendlichen empfohlen.
- Exponierte seronegative Patienten sind ab dem 8.–21. Tag (bis 28 Tage nach VZIG) als potenziell infektiös anzusehen.
- Nach mütterlichem Exanthembeginn Geburt ≥ 7 d hinauszögern.

5.6 Parvovirus B 19

Bei Kindern zeigen Ringelröteln (Erythema infectiosum) zu ca. 80 % typische Symptome, während bei Erwachsenen Arthralgien das führende Krankheitsbild darstellen. Die Seroprävalenz bei Schwangeren beträgt ca. 60 %. Bei einer intrauterinen Infektion kann es zu Aborten, intrauterinem Fruchttod und Hydrops fetalis kommen. Fehlbildungen sind nicht beschrieben. Nach Serokonversion sind fetale Symptome nach 4–6–10 Wochen zu erwarten. Parvovirus bewirkt eine Lyse von erythropoetischen Vorläuferzellen und kann zur aplastischen Krise mit Anämie, Herzinsuffizienz und Hydrops führen. Die Anämie ist besonders ausgeprägt bei Erwachsenen mit hämolytischer Anämie (Sichelzellanämie, Thalassämie etc.) und bei Feten in der ersten Schwangerschaftshälfte, da die fetale Erythropoese bis zur 20. SSW 40-fach gegenüber dem Schwangerschaftsende erhöht ist.

5.6.1 Diagnostik

5.6.1.1 Immunstatus vor Schwangerschaft

Die Bestimmung des Immunstatus ist nicht in den Mutterschaftsrichtlinien vorgesehen. Bei Kinderwunsch oder spätestens in der Frühschwangerschaft kann der Parvovirus-IgG-Status bestimmt werden. Seropositive immunkompetente Personen haben eine lebenslange Immunität.

5.6.1.2 Parvovirusexposition einer Schwangeren mit unbekanntem Status

- Direkt nach Kontakt Parvovirus-IgG-Bestimmung:
- Mutter IgG-negativ: Wiederholung 2 Wochen nach Kontakt (Inkubationszeit) IgG/IgM und Parvovirus-PCR aus mütterlichem Blut.
- Nach 2 Wochen: Mutter IgG/IgM-negativ: Wiederholung nach weiteren 2 Wochen (i.e. 4 Wochen nach Kontakt): IgM und Ultraschall des Feten (Cave: der IgM-Nachweis kann selbst bei stattgehabter Infektion negativ ausfallen)
- Mutter IgM-positiv bzw. klinische Zeichen einer Infektion (auch bei negativem IgM!): wöchentliche Ultraschalluntersuchungen ab der 4. bis zur 10. Woche nach Serokonversion (Infektion) der Mutter.

5.6.1.3 Pränatale Diagnostik

Auffälliges Kind während der Schwangerschaft (Hydrops fetalis)

- Mutter: Parvovirus-IgG und IgM, PCR aus EDTA-Blut
- Kind: Parvovirus-IgG/IgM und PCR aus EDTA-Blut, Aszites des Feten und Chorionzotten.
- **Cave:** IgM ist ca. 2–3 Wochen nach Infektion serologisch nachweisbar, persistiert in der Regel bis mindestens 4 Monaten, in Ausnahmefällen allerdings über Jahre.

5.6.2 Klinik

Die Inkubationszeit beträgt 4–14 d (–21 d) und 2–3 Wochen nach Infektion treten klinische Symptome (Exanthem, Arthralgien oder aplastische Anämie) auf. Die Infektiosität ist vor Ausbruch des Exanthems am größten und nach Ausbruch unwahrscheinlich.

Nach mütterlicher Serokonversion werden ca. 1/3 der Feten infiziert und die Gesamletalität beträgt ca. 6 %. Zwischen der 9. und 20. SSW

beträgt die Letalität ca. 10 %, danach ist ein intrauteriner Fruchttod selten (<3 %). Zu einem Hydrops fetalis kann es bei ca. 6 % vor der 20. SSW und 3 % danach kommen (Barron und Pass 1995). Nach der 20. SSW versterben auch Kinder mit Hydrops fetalis selten. Untersuchungen konnten zeigen, dass überlebende Kinder nach Hydrops fetalis und intrauteriner Transfusion bis zum Alter von 8 Jahren keine neurologischen Defizite aufwiesen.

5.6.3 Therapie und Prophylaxe

Eine Expositionsprophylaxe wird für seronegative Schwangere in Risikoberufen und bei gehäuftem Auftreten von Ringelröteln erwogen und durchgeführt. Direkt nach Kontakt und 14 Tage später sollte der Immunstatus erfasst werden. Eine Immunglobulintherapie in der Schwangerschaft ist umstritten. Bei Serokonversion erfolgt ab der 4. bis 10. Woche nach Kontakt eine wöchentliche Ultraschall Kontrolle des Feten bezüglich Anämiezeichen des aortalen Blutflusses (Winkel-korrigierter Fluss >1 m/sec ist verdächtig und >1,20 m/sec hinweisend auf schwere Anämie) oder Zeichen eines Hydrops fetalis (α -1-Fetoprotein bei Hydrops erhöht). Von einer diagnostischen Nabelschnurpunktion ohne pathologischen US-Zeichen ist abzuraten. Bei einem Hydrops muss eine intrauterine Transfusion ab 18.–20. SSW erwogen werden, da dadurch die Mortalität von 50 % auf 14 % sinkt. Enders et al. (2004) erfassten 1018 serokonvertierte Schwangere und konnten zeigen, dass das Hauptrisiko für fetale Komplikationen bei mütterlichen Infektionen zwischen der 9. und 16. SSW bestand und dass Kinder nur verstorben sind, wenn die mütterliche Infektion vor der 20. SSW stattgefunden hatte. Eine intrauterine Transfusion bei Hydrops fetalis überlebten 85 % der Feten. Bei Feten über 30–32 SSW mit Hydrops ist daher eine Entbindung gegen eine intrauterine Transfusion abzuwägen.

5.7 Hepatitis B

Seit 1994 ist in den Mutterschaftsrichtlinien ein allgemeines HBsAg-Screening nach der 32. SSW, möglichst nahe am Geburtstermin vorgeschrieben. Die Seroprävalenz beträgt ca. 0,8 %. Die Übertragung erfolgt selten intrauterin (<2 %), zu ca. 5 % frühpostnatal und hauptsächlich perinatal. Bei Müttern mit akuter Infektion im II. und III. Trimenon beträgt das Risiko der Übertragung 80–90 %. Bei asymptomatischen (nur HBsAg-positiven Müttern) beträgt das Risiko 5–20 %. Wenn aber die Mütter HBsAg- und HBeAg-positiv sind, steigt das Risiko >80 %.

5.7.1 Diagnostik

Bei HBsAg-positiver Mutter sollte neben anti-HBc (zunächst gesamt IG, dann bei positivem IG um das IgM ergänzen) zusätzlich aus dem Serum: HBeAg, HbeAk und HBV-DNA quantitativ bestimmt werden.

Cave: Escape-Varianten bei Epitopen an Bindestellen für Test-AK können selten zu falsch-negativen HBsAg-Befunden führen!

Die Untersuchung kann entfallen, wenn eine Immunität (anti HBs >100 U/l) z. B. durch Impfung gegeben ist.

5.7.1.1 Postnatale Diagnostik

HBsAg, HBeAg, HBV-DNA oder Anti-HBeAg können transplazentar bzw. perinatal übertragen werden. Es ist davon auszugehen, dass HBV-DNA nicht mehr mütterlichen Ursprungs sind, wenn sie >4 Wochen nach Geburt beim Kind nachgewiesen werden. Anti-HBc-IgM ist bei älteren Kindern/Erwachsenen ein guter Parameter für akute Infektion, fehlt jedoch bei perinataler Infektion.

Entsprechend der STIKO-Empfehlungen werden bei NG von Müttern mit positivem oder unbekanntem HBsAg-Status serologische Kontrollen nur nach abgeschlossener Hepatitis-B-Impfung durchgeführt (Titerkontrolle anti-HBs jeweils 4 Wochen nach der 2. und 3. Impfung).

Weiterführende Diagnostik (z. B. HBsAg des NG direkt nach Geburt) werden aufgrund problematischer Befundinterpretation und fehlender therapeutischer Konsequenzen von der STIKO nicht empfohlen.

5.7.2 Klinik

Mehr als 90 % der perinatal infizierten Kinder entwickeln eine chronische Hepatitis. Perinatal infizierte Kinder haben über Jahre normale Transaminasen und geringförmige histologische Leberveränderungen (Toleranzphase) entwickeln jedoch vermehrt Leberfibrose und in ca. 3 % eine Zirrhose. Das Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms beträgt jeweils 5 % pro Lebensdekade (Sokal et al. 2013).

5.7.3 Therapie und Prophylaxe

Bei HBsAg-positiver Mutter wird eine aktive (GEN-H-B-VAX 5 µg/0,5 ml i.m.) und passive (20 E/Kg oder 0,06 ml/kg i.m. oder 0,5 ml) Hepatitisimpfung innerhalb 12 h nach Geburt empfohlen.

Bei unbekanntem HBsAg-Status erfolgt eine aktive Impfung innerhalb 12 h und der mütterliche Status wird erhoben. Falls die Mutter positiv getestet ist, erfolgt innerhalb 7 Tagen eine passive Impfung.

Durch eine aktive und passive Impfung wird zu ca. 95 % eine perinatale Infektion verhindert. Muttermilch einer HbsAg-positiven Mutter stellt kein zusätzliches Risiko für den Erwerb einer Hepatitis B dar, sodass sie nach Impfung ihres Kindes stillen kann. Eine Sectio verringert nicht das Risiko einer perinatalen Infektion.

5.8 Hepatitis C

Die Seroprävalenz beträgt bei Frauen mit Normalrisiko ca. 0,6 %. Bei gleichzeitiger HIV-Infektion oder i.v. Drogenmissbrauch

variiert sie von 5–20 %. Die perinatale Transmissionsrate liegt bei 4–6 % und findet nur statt, wenn die Mutter bei Geburt HCV-RNA-positiv ist und scheint von der Viruslast ($>10^5$ HCV-RNA-Kopien/ml) abzuhängen. Die Übertragung erfolgt hauptsächlich peripartal, gelegentlich spät-intrauterin und selten früh-postnatal. Bei Koinfektion mit HIV beträgt die Transmissionsrate bis 30 %.

5.8.1 Diagnostik

5.8.1.1 Perinatale Diagnostik

Bei chronischer Infektion kurz vor der Entbindung HCV-Viruslastbestimmung (HCV-RNA) + bei akuter Infektion zusätzlich HCV-Serologie. Da das Transmissionsrisiko nicht therapeutisch beeinflusst werden kann, gelten für Schwangere ähnliche Indikationsstellungen für eine Testung wie für die Allgemeinbevölkerung (Risikopatientinnen).

5.8.1.2 Postnatale Diagnostik

Bei NG einer HCV-positiven Mutter (d. h. positiv bestätigter ELISA, auch bei negativer HCV-RNA) ist die erste Untersuchung auf HCV-RNA erst nach 3 Monaten und eine Anti-HCV-Untersuchung erst ab 12–15 Monaten sinnvoll, da mütterlichen Antikörper beim Kind bis 18 Monate nachweisbar bleiben.

5.8.2 Klinik

Wenn Kinder infiziert wurden, persistiert das HCV zu 50–60 %, oft ohne Leberenzym-erhöhung. Die Kinder sind meist asymptomatisch und weniger als 10 % entwickeln eine chronische Hepatitis und davon weniger als 5 % eine Zirrhose. Die spontane Eliminationsrate bei infizierten Neugeborenen ohne Therapie liegt bei 6–15 %.

5.8.3 Therapie und Prophylaxe

In der Muttermilch können Anti-HCV-Ak und HCV-RNA nachgewiesen werden. Die Transmissionsrate bei gestillten Kindern und bei Formula-ernährten Kindern ist jedoch gleich, sodass die Mütter informiert werden sollten, dass eine HCV-Infektion durch MM noch nicht nachgewiesen wurde, sie also stillen können.

Es gibt bisher nur eine Studie, welche den Vorteil einer elektiven primären Sektio gegenüber sekundärer Sektio oder vaginaler Geburt gezeigt hat (Gibb et al. 2000), sodass eine Sektio nicht empfohlen werden kann.

➤ **Antivirale Therapien bei Hepatitis C sind in der Schwangerschaft und beim NG kontraindiziert.**

5.9 HIV

Die HIV-1Ak-Prävalenz bei gebärfähigen Frauen mit Normalrisiko liegt bei ca. 0,04 %. Aufgrund der prophylaktischen Maßnahmen wie Chemoprophylaxe bei Mutter und Kind sowie gegebenenfalls durch primäre Sektio liegt das Übertragungsrisiko von der Mutter auf das NG unter 2 %, ohne Intervention beträgt es etwa 20–39 %. Im Jahre 2011 fanden weniger als 10 Mutter-Kind-Transmissionen in Deutschland statt.

Die Übertragung kann perinatal und durch Muttermilch erfolgen.

Prognostisch günstige Voraussetzungen für ein geringes materno-fetales Transmissionsrisiko bieten

- eine geringe Viruslast (<1000 Kopien/ml),
- stabile CD4-Zellzahl in den letzten 6 Monaten ($>350/\mu\text{l}$),
- keine Komorbidität (HBV, HCV) und
- keine Resistenz gegen AZT und NVP.

5.9.1 Diagnostik

5.9.1.1 Infektion in der Schwangerschaft

- HIV-Resistenztest vor Prophylaxebeginn und bei virologischem Therapieversagen während einer cART, 4–6 Wochen nach Transmissionsprophylaxe.
- Solang vertretbar sollte bei einer Primärinfektion in der SS cART erst nach der 13. SSW (nach Abschluss der Organogenese) verabreicht werden.
- CD4-Zellzahl und HIV-Viruslast: alle 2 Monate kontrollieren und unbedingt in der 33.–36. SSW.
- Verlaufskontrollen während Therapie in der SS: Bei Protease-Inhibitoren ist Gestationsdiabetes 3 × häufiger (oraler Glukosetoleranztest in 23.–28. SSW). Blutbild monatlich, Leber-, Pankreaswerte und Laktat zu Beginn der SS, vor und nach Therapiebeginn und monatlich im 3. Trimenon.

5.9.1.2 Pränatale Diagnostik

- **Cave:** Invasive Diagnostik nur bei strengster Indikationsstellung wegen Gefahr der Kontamination und unter Berücksichtigung der Viruslast und unter antiviraler Therapie.

Frühes Organscreening SSW 11+0 bis SSW 13+6 zur Abschätzung des Aneuploidierisikos sowie Sonografie in 19+6 bis 22+6 SSW zum Fehlbildungsausschluss.

5.9.1.3 Postnatale Diagnostik

Provirale HIV-DNA und HIV-Viruslast am Ende des 1. und im 4. Lebensmonat wiederholen (Negativität des Kindes gilt erst mit zweiter negativer PCR-Probe). HIV-1-PCR-Nachweis in Monozyten von infizierten Neugeborenen ist zu 30 % nach 48 h positiv (Cave: kein Nabelschnurblut wegen möglicher Kontamination!). Nach 4 Wochen besteht eine Sensitivität von 96 % und nach dem 3. Lebensmonat von nahezu 100 %.

Der Verlust der mütterlichen HIV-Leihantikörper muss bis zum Ende des 2. Lebensjahres abgewartet und dokumentiert werden.

5.9.2 Klinik

Eine konnatale und perinatale Infektion kann zur HIV-Enzephalopathie mit Bewegungsstörungen, körperlicher und geistiger Retardierung des Säuglings führen. Weitere typische Zeichen der HIV-Infektion sind opportunistische Infektionen, schwere bakterielle Infektionen, eine chronische Lymphknotenschwellung, Durchfälle und Gedeihstörung.

5.9.2.1 Therapie und Prophylaxe

Folgende Therapieempfehlungen stützen sich auf die Deutsch-Österreichische Sk2-Leitlinie (2017) zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen.

- Antiretrovirale prophylaktische Therapie während der Schwangerschaft erfolgt abhängig von den CDC-Stadien und den Laborparametern der Mutter ab der 24+0 bzw. 28+0 Schwangerschaftswoche. Obwohl nur Zidovudin (ZDV) als einziges Medikament in der SS zugelassen ist, wird eine Dreifachkombination (zwei NRTIs plus ein PI/r oder zwei NRTIs plus ein NNRTI) als Standardtherapie bei gegebener Indikation empfohlen.
- Hat die Schwangere trotz hoher Viruslast (>100 000 Kopien/ml) keine eigene Behandlungsindikation, wird bereits ab der 24+0 SSW als Transmissionsprophylaxe eine vorübergehende antiretrovirale Kombinationstherapie eingesetzt, um zum Zeitpunkt der Geburt sicher eine Viruslast unter der Nachweisgrenze erreichen zu können.
- Bei Mehrlingsschwangerschaften sollte wegen des Risikos der Frühgeburt mit der ZDV-Prophylaxe ab einem Gestationsalter von 28+0 SSW begonnen werden.
- Ein besonderes Risiko stellt PROM oder Wehentätigkeit zwischen 24. und 28. SSW

dar. Hier muss die Prolongation zur Lungenreife gegen ein erhöhtes Transmissionsrisiko abgewogen werden. Auf breite cART ist unbedingt zu achten.

- Hat eine Frau bei Beginn der SS eine eigene Therapieindikation, wird sie behandelt. Eine Unterbrechung einer bestehenden Therapie in der SS sollte vermieden werden.
- Primäre elektive Sectio ohne Blasensprung frühestens ab 37 + 0 SSW, wenn Viruslast >50 Kopien/ml liegt. Hierbei ist zu beachten, dass bei einem Zeitraum >4 h nach Blasensprung kein Vorteil der Sectio bezüglich des Transmissionsrisikos zu erwarten ist.
- Eine prä- und intraoperative intravenöse ZDV-Gabe ab 3 h vor geplanter Sectio oder Wehenbeginn bei einer vaginalen Geburt (ZDV 2 mg/kg/h Ladedosis über 1 h, danach 1 mg/kg/h Erhaltungsdosis bis zur Entbindung) soll nur zum Einsatz kommen, wenn die mütterliche Viruslast >50 Kopien/ml ist (mit oder ohne cART-Behandlung in der SS).
- Bei einer Viruslast <50 Kopien/ml unter einer Kombinationstherapie werden bei reifem Kind die Geburtssituation wie z. B. protrahierte Geburt, >4 h zurückliegender Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom, vaginale operative Entbindung in der Regel nicht mit einem erhöhten Risiko eingestuft, da die Viruslast das entscheidende Risiko darstellt.
- Eine vaginale Entbindung ist eine empfehlenswerte Option, wenn:
 - die Schwangere mit einer cART behandelt wird,
 - die Viruslast am Ende der SS <50 Kopien/ml liegt,
 - die Beurteilung geburtshilflicher Risiken durch einen erfahrenen Geburtshelfer erfolgt.

➤ Unter Geburt gilt es die strenge Indikationsstellung für MBU, die großzügige Indikationsstellung zur sekundären Geburt Sectio bei AIS oder prolongierter Geburt und den möglichst langen Erhalt der Fruchtblasenerhalt zu beachten.

5.9.2.2 Neonatale antiretrovirale Prophylaxe

- Erstversorgung mit sterilen Handschuhen. Vor Absaugen Mund und Nasenöffnungen mit NaCl 0,9 % reinigen ebenso Augen, Ohren und Anus. Vor der Nabelschnurversorgung Handschuhe wechseln.
- Verzicht auf Stillen.
- Dauer und Regime der postnatalen medikamentösen Prophylaxe sind abhängig von der maternalen Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung. Das 2-wöchige Regime (bzw. 10 Tage i.v.) ist nur bei <50 Kopien/ml vertretbar, bei <1000 Kopien/ml sind 4 Wochen indiziert.
- Postnatale medikamentöse Prophylaxe bei NG und FG ≥ 35 SSW: 2×4 mg/kg/d Zidovudin p.o. über 2–4 Wochen unter wöchentlicher Blutbildkontrolle (Anämie und Thrombopenie), alternativ 2×3 mg/kg/d i.v.
- Postnatale medikamentöse Prophylaxe <35 SSW: 2×2 mg/kg/d p.o., alternativ 2×1.5 mg/kg/d i.v.
- Dosissteigerung für FG 30 + 0 – 34 + 6 SSW ab 3. Lebenswoche.

Falls die pränatale Prophylaxe kürzer als 4 Wochen war, sollte die postnatale Prophylaxe mit ZDV p.o. über 6 Wochen durchgeführt werden.

- Bei nicht behandelten Müttern, extrem hoher Viruslast oder bei einer Schnittverletzung des Neugeborenen bzw. wenn blutiges Fruchtwasser aus Magen oder Lunge abgesaugt wird, muss von einer Inokulation ausgegangen und die übliche Prophylaxe durch eine Kombinationsprophylaxe erweitert werden.

5.10 Muttermilch

- Cave: Primär gilt, dass gestillte Kinder von HIV-positiven Müttern doppelt so häufig infiziert sind. Daher soll auf Stillen verzichtet werden.

Pasteurisierung bei 62,5° über 30 min eliminiert zuverlässig HIV und CMV und die meisten anderen Viren. Kolostrum kann nicht pasteurisiert werden, da es ausflockt und muss daher verworfen werden.

Einfrieren auf –20 °C reduziert die CMV-Konzentration, aber zerstört nicht die anderen Viren oder Bakterien.

➤ Cave: Bei wunden oder blutenden Brustwarzen können HIV, CMV und HCV aufgenommen werden, sodass für diesen Zeitraum nicht gestillt werden soll.

Empfehlungen:

- Pasteurisieren bei CMV-positiven Müttern von Frühgeborenen bis 32.–34. SSW (aber auch ohne Pasteurisieren nach Information der Eltern über Risiko). Einfrieren der MM reduziert nur die Viruslast nicht sicher das Infektionsrisiko.
- Bei HBV und HCV keine Muttermilch bei blutenden Brustwarzen.
- Bei HSV nicht stillen, wenn herpetiforme Bläschen an der Brust vorkommen.
- Bei HIV Stillverbot.

Literatur

- American Academy of Pediatrics (2015) Toxoplasma gondii infections (Toxoplasmosis). In: Kimberlin DW (Hrsg) Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, S 787
- Barron SD, Pass RF (1995) Infectious causes of hydrops fetalis. *Semin Perinatol* 19(6):493–501
- Buxmann H, Hamprecht K, Meyer-Wittkopf M, Friese K (2017) Zytomegalievirus-Primärinfektion in der Schwangerschaft. *Dtsch Arztebl Int* 114:45–52
- DGPI Handbuch (2017) Infektionen bei Kindern und Jugendlichen; 6. Aufl. Futuramed, München
- Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G (2004) Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 24(7):513–518
- Enders G, Daiminger A, Lindemann L, Knotek F, Bäder U, Exler S, Enders M (2012) Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in pregnant women, bone marrow donors and adolescents in Germany, 1996–2010. *Med Microbiol Immunol*, 201:303–309
- Freeman K et al (2008) Predictors of retinochoroiditis in children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics* 121:e1215–e1222
- Gandhi RS, Fernandez-Alvarez JR, Rabe H (2010) Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach. *Acta Paediatr* 99:509–551
- Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M, Butler K (2000) Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 356(9233):904–907
- Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooze I (2014) Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics* 134:972–982
- Groß U (2001) Toxoplasmose in der Schwangerschaft. *Dtsch Arztebl* 98:A-3293–A-3300
- Haller OA, Mertens T (2004) Diagnostik und Therapie von Viruskrankheiten: Leitlinien der Gesellschaft für Virologie, 2. Aufl. Urban & Fischer, München
- Haiden N, Wald M, Berger A (2019) Prävention von CMV-Infektionen bei Frühgeborenen (<28+ 0 SSW oder einem Geburtsgewicht <1000g) durch Muttermilch – Update 2018 Monatsschr Kinderheilkd 167:323–328
- Hotop A, Hlobil H, Groß U (2012) Efficacy of rapid treatment initiation following primary Toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2012(54):1545–1552
- Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A et al (2015) National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 372:933–943
- Koren G (2005) Congenital varicella syndrome in the third trimester. *Lancet* 366(9497):1591–1592
- Leruez-Ville M, Ghout I, Bussi eres L et al (2016) In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol* 215:462.e1–462.e10
- Lim YL, Lyall H (2017) Congenital cytomegalovirus—when, what-with-why to treat? *J Infect* 74:589–594
- Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, et al (2018) Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 219(4):386.e1–386.e9
- McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasza K, Swisher C, Roizen N, Jalbrzikowski J, Remington J, Heydemann

- P, Noble AG, Mets M, Holfels E, Withers S, Latkany P, Meier P (2006) Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981–2004: the national collaborative Chicago-based, congenital toxoplasmosis study. *Clin Infect Dis* 42:1383–1394
- Mutterschutzgesetz vom 23. Mai 2017 (BGBl. I S. 1228)
- Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM (2005) Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 353(13):1350–1362
- Nigro G et al (2012) Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy – a case control study of the outcome in children. *J Infect Dis* 205:215–227
- Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, et al. (2013) A series of 238 cytomegalus primary infections during pregnancy: description and outcome *Prenat Diag* 33:751–758
- Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B et al (2014) A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med* 370:1316–1326
- Sauer A, de la Torre A, Gomez-Marin J, Bourcier T, Garweg J, Speeg-Schatz C, Candolfi E (2011) Prevention of retinochoroiditis in congenital toxoplasmosis: Europe versus South America. *Pediatr Infect Dis J* 30(7):601–603
- Sk2-Leitlinie „Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen“ AWMF-Register-Nr.: 055–002, Stand 31.03.2017
- Sk2-Leitlinie „Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen“, AWMF Registernummer 0093-001, Stand 31.03.2014
- Sokal EM, Paganelli M, Wirth S et al (2013) Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Hepatol* 59:814–829
- Syrocot (Systemic Review on congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaut R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R (2007) Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 369:115–122
- Wilking H, Thamm M, Stark K, Aebischer T, Seeber F (2016) Prevalence, incidence, estimations, and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection in Germany: a representative, cross-sectional, serological study. *Sci Rep* 6:22551
- www.hiv-leitfaden.de ist eine Informationsseite der Universitätshautklinik Heidelberg Für die Inhalte ist Dr. Martin Hartmann verantwortlich

Therapie in der Geburtshilfe

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 6	Rezidivierende Spontanaborte – 87 <i>Kilian Vomstein</i>
Kapitel 7	Extrauterin gravidität – 103 <i>Martin Sillem</i>
Kapitel 8	Hyperemesis gravidarum – 109 <i>Anja Holler</i>
Kapitel 9	Präeklampsie und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen – 115 <i>Jürgen Wacker</i>
Kapitel 10	HELLP-Syndrom – 137 <i>Jürgen Wacker</i>
Kapitel 11	Diabetes mellitus in der Schwangerschaft – 147 <i>Thomas Vollmer und Claudia Poppe</i>
Kapitel 12	Frühgeburt und Amnioninfektionssyndrom – 163 <i>Elisabeth von Tucher und Wolfgang Henrich</i>
Kapitel 13	Diagnostik, Management und Prävention der Schulterdystokie – 193 <i>Marietta Siegele</i>

- Kapitel 14** **Beckenendlage – 201**
Ute Felten und Anke Reitter
- Kapitel 15** **Misgav-Ladach-Sectio („Der sanfte Kaiserschnitt“) – 215**
Michael Stark und Jürgen Wacker
- Kapitel 16** **Vaginal-operative Eingriffe – 233**
Jürgen Wacker
- Kapitel 17** **Postpartale Hämorrhagie – PPH – 243**
Christina Welker

Rezidivierende Spontanaborte

Kilian Vomstein

6.1 Einleitung – 88

6.2 Definition – 88

6.3 Ursachen für das Auftreten von rezidivierenden Spontanaborten – 88

6.3.1 Genetische Auffälligkeiten – 88

6.3.2 Thrombophilien – 89

6.3.3 Endokrine Störungen – 90

6.3.4 Anatomische Malformationen – 91

6.3.5 Infektionen – 91

6.3.6 Immunologische Veränderungen – 92

6.4 Diagnostik und Therapie – 94

6.4.1 Genetische Auffälligkeiten – 94

6.4.2 Thrombophilien – 94

6.4.3 Endokrine Störungen – 95

6.4.4 Anatomische Malformationen – 95

6.4.5 Infektionen – 96

6.4.6 Immunologische Faktoren – 96

Literatur – 97

6.1 Einleitung

Aborte sind definiert als der Verlust einer Schwangerschaft vor der Lebensfähigkeit des Fetus bis zu einem Geburtsgewicht von 500 Gramm (WHO 1977). Weiter unterscheidet man zwischen Früh- vor der 12. Schwangerschaftswoche (SSW) und Spätaborten (nach der 12. SSW) (Toth 2017). Sie treten bei etwa 15 % aller klinisch erkannten (sonografisch nachweisbaren) Schwangerschaften auf (WHO 1977; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2012). Der Großteil der Aborte (~80 %) tritt im ersten Trimester auf, das Risiko für Aborte nimmt mit zunehmender SSW ab (Ammon Avalos et al. 2012).

Betrachtet man das Auftreten von mehreren aufeinanderfolgenden (rezidivierenden) Fehlgeburten epidemiologisch, würde man von einer Wiederholungswahrscheinlichkeit von 2,25 % bei zwei Aborten (0,152) oder 0,34 % bei drei Aborten (0,153) ausgehen. Konsekutive Aborte treten jedoch in bis zu 5 % der Fälle bei Paaren mit zwei Aborten und 1–2 % bei Paaren mit drei oder mehr Aborten auf (Carrington et al. 2005; Bashiri et al. 2012). Dies zeigt die Notwendigkeit auf, die Ursachen für konsekutive Aborte weiter zu analysieren.

6.2 Definition

Rezidivierende Spontanaborte (RSA) sind gemäß der WHO als drei oder mehr aufeinanderfolgende Fehlgeburten vor der 20. SSW definiert (WHO 1977). Die American Society of Reproductive Medicine (ASRM) wiederum definiert das Vorliegen von RSA bereits bei zwei konsekutiven Aborten, vorausgesetzt die Schwangerschaft wurde sonografisch oder histologisch nachgewiesen. Die WHO wertet bereits den biochemischen Nachweis einer Schwangerschaft mit anschließender Blutung als Abort (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2012). Die Leitlinie der deutschen

Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) verwendet die Definition der WHO (Toth et al. 2018). RSA können weiter in primäre (pRSA) und sekundäre (sRSA) unterteilt werden. Bei pRSA handelt es sich um RSA bei Frauen, die noch keine erfolgreiche Schwangerschaft ausgetragen haben. Als sRSA bezeichnet man RSA bei Frauen, die bereits eine Lebendgeburt hatten (Li et al. 2002; Shapira et al. 2012).

➤ **Rezidivierende Spontanaborte sind gemäß der WHO und der DGGG als drei oder mehr aufeinanderfolgende Fehlgeburten vor der 20. SSW definiert**

6.3 Ursachen für das Auftreten von rezidivierenden Spontanaborten

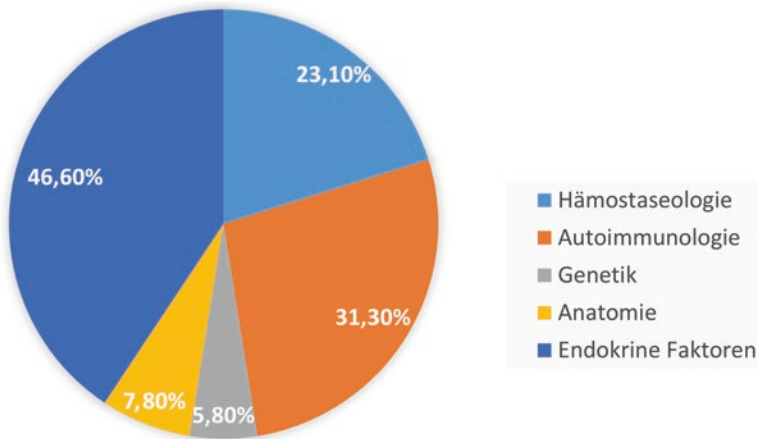
RSA stellen eine multifaktorielle Entität dar. Zu den etablierten Risikofaktoren bei RSA werden genetische, thrombophile, endokrine, anatomische und immunologische Faktoren gezählt. Anhand dieser Ursachen lassen sich jedoch nur bei circa 50 % aller Frauen mit RSA Risikofaktoren zuordnen (▣ Abb. 6.1). Die weiteren 50 % der RSA fasst man unter idiopathischen habituellen Aborten (iRSA) zusammen (Wang et al. 2003; Ford und Schust 2009).

Etablierte Risikofaktoren bei RSA

- Genetische Auffälligkeiten
- Hämostaseologische Veränderungen
- Endokrine Dysfunktionen
- Anatomische Malformationen
- Immunologische Störungen

6.3.1 Genetische Auffälligkeiten

Embryonale chromosomale Aberrationen sind mit über 60 % die häufigste Ursache spontaner Frühaborte bei Patientinnen mit



■ **Abb. 6.1** Inzidenz einzelner etablierter Risikofaktoren bei RSA-Patientinnen Es wurden 590 RSA-Patientinnen ausgewertet, welche sich im Zeitraum von 03/2012 bis 08/2015 in der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen der Universität Heidelberg vorgestellt haben. Endokrine Faktoren: Schilddrüsenerkrankungen (Hypo-/Hyperthyreose, Anti-TPO-Antikörper), Lutealphaseninsuffizienz. Autoimmunologie: antinukleäre Antikörper (ANA Titer > 1:160), Anti-Cardiolipin Antikörper (ACL IgG/IgM), Anti-β2-Glykoprotein IgG/IgM, Lupus-Antikoagulans. Hämostaseologie: Mutation im Faktor-V-Leiden- bzw. Prothrombin-Gen, MTHFR-Polymorphismus, Protein-C/S-, Antithrombinmangel. Genetik: parenterale Chromosomenstörungen, Anatomie: Uterus septus (eigene Abbildung)

zwei konsekutiven Aborten (Eiben et al. 1990; Ogasawara et al. 2000). Der Anteil an chromosomalen Auffälligkeiten sinkt jedoch mit zunehmender Anzahl an Aborten (Branch et al. 2010). Wurde bei einem Abort ein unauffälliges Karyogramm beim Embryo festgestellt, so besteht ein erhöhtes Wiederholungsrisiko für einen weiteren Abort (Boue et al. 1975; Warburton et al. 1987). Daher sollte eine Chromosomenanalyse möglichst nach jedem Abort erwogen werden, auch da die Diagnose anderer Abortursachen bei normalem Karyotyp wahrscheinlicher wird (Warburton et al. 1987; Clark et al. 2001; Quenby et al. 2002).

Im Gegensatz zu chromosomalen Auffälligkeiten beim Fetus sind bei den Patientinnen mit RSA und deren Partner weniger häufig genetische Veränderungen festzustellen. Bei ca. 2–4 % der Paare mit RSA findet man bei einem Partner eine balancierte chromosomale Translokation, welche beim Embryo zu Trisomien oder Monosomien führen kann (60 % reziprok, 40 % Robertson'sche Translokation) (Ford und Schust

2009). Chromosomale Inversionen führen ebenfalls zu einem erhöhten Fehlgeburtsrisiko, wobei das Risiko vom Umfang der rearrangierten chromosomalen Regionen abhängt (Meza-Espinoza et al. 2008).

6.3.2 Thrombophilien

Auch im Rahmen einer normal verlaufenden Schwangerschaft kommt es zu Veränderungen des Gerinnungssystems mit einer Verschiebung zugunsten prothrombotischer Faktoren (Marik und Plante 2008; Bohlmann et al. 2011). RSA werden mit einer durch hereditäre Thrombophilien (HT) hervorgerufenen Thromboseneigung in Verbindung gebracht (Pritchard et al. 2016). Als Pathomechanismus wird eine utero-plazentare Thrombosierung diskutiert, welche in der Folge zu einer Minderperfusion der Plazenta und weiter zum Abort führt (Lissalde-Lavigne et al. 2006).

Zu den hereditären Thrombophilien gehören Mutationen im Faktor-V- und

Prothrombin-Gen sowie MTHFR-Gen-Polymorphismen. Darüber hinaus sind Protein-C/S- und Antithrombin-Mangel mit RSA assoziiert (Toth 2017; Toth et al. 2018). Die häufigste HT stellt die Mutation im Faktor-V-Leiden-Gen (FVL) dar, welche bei ca. 5 % der Gesamtbevölkerung nachgewiesen werden kann (De Stefano et al. 1998). Eine Verbindung von FVL mit RSA konnte jedoch nur in unter 5 % der Fälle gezeigt werden (Rodger et al. 2010). Eine Assoziation einer maternalen Prothrombin-Mutation und Protein-S-Mangel mit RSA konnten Rey et al. nachweisen (Rey et al. 2003). Eine solche Korrelation ließ sich für MTHFR-Polymorphismen, Protein-C- oder Antithrombin-Mangel nicht zeigen, wobei in den zugrunde liegenden Studien die Fallzahlen für den Nachweis des Einflusses dieser Faktoren möglicherweise zu klein waren (Nawroth et al. 2017).

Zu den erworbenen Thrombophilien wird unter anderem das Anti-Phospholipid-Syndrom (APS) gerechnet, welches unter den immunologischen Risikofaktoren weiter behandelt wird.

6.3.3 Endokrine Störungen

Sowohl die Implantation des Embryos als auch die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft werden wesentlich durch das Hormonsystem beeinflusst. Endokrine Störungen finden sich bei ca. 17–20 % der Patientinnen mit RSA (Ford und Schust 2009).

Während ein gut eingestellter Diabetes mellitus Typ 1/2 mit niedrigen HbA_{1c}-Werten keinen Risikofaktor für RSA darstellt, gilt dies nicht für Schwangere mit schlecht eingestelltem Diabetes (Craig et al. 2002). Diskutiert werden hier vor allem durch die Hyperglykämie hervorgerufene Veränderungen in den Gefäßwänden und immunologische Veränderungen, welche teilweise sekundär im Rahmen des Diabetes entstehen (Greene et al. 1989).

Mit einer Prävalenz von bis zu 15 % zählt das polyzystische Ovarialsyndrom

(PCO-Syndrom) zu den häufigsten endokrinen Erkrankungen der Frau im gebärfähigen Alter. Zur Diagnosestellung müssen zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein: Nachweis von polyzystischen Ovarien in der transvaginalen Sonografie, Zyklusstörungen mit Oligo- oder Anovulation oder Hyperandrogenismus (Rotterdam 2004). Das PCOS ist häufig mit Adipositas, Hyperglykämie und Insulinresistenz bzw. dem Vollbild des metabolischen Syndroms verbunden, was die Identifikation des PCOS als alleinigen Risikofaktor für RSA erschwert.

Schilddrüsendysfunktionen werden ebenfalls mit RSA in Verbindung gebracht. Eine Studie von Benhadi et al. an fast 2500 Frauen konnte eine positive Korrelation zwischen der Konzentration des Thyroidea-stimulierenden Hormons (TSH) und der Häufigkeit von Aborten zeigen (Benhadi et al. 2009). Auch die Bedeutung von Schilddrüsenantikörpern bei RSA wurde in mehreren Studien diskutiert. In 22–37 % der Fälle ließen sich Schilddrüsenantikörper (Thyreoperoxidase oder Thyreoglobulin) im RSA-Kollektiv nachweisen (Abramson und Stagnaro-Green 2001). Interessant ist hierbei, dass die Höhe des Titers nicht mit dem Schwangerschaftsausgang korreliert (Nelson et al. 2014) und der Nachweis von Schilddrüsenantikörpern auch bei Vorliegen einer euthyreoten Stoffwechsellage eine schlechtere Prognose des Schwangerschaftsverlaufs bedingt (Negro und Mestman 2011).

Progesteron ist vor allem in der Frühschwangerschaft ein wichtiges Hormon zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft. Eine verminderte Ausschüttung von Progesteron im Sinne einer Lutealphasen-Insuffizienz kann daher die Schwangerschaft negativ beeinflussen. Es gibt keine einheitlichen Definitionen für die Lutealphasen-Insuffizienz. Im Allgemeinen wird diese jedoch bei einem Serumprogesteronspiegel unter 10 ng/ml zum Zeitpunkt LH-Peak + 7 Tage angenommen (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2015). Eine generelle Progesterongabe bei RSA-Patienten kann

nach aktueller Datenlage nicht empfohlen werden (Coomarasamy et al. 2015). Eine Studie konnte jedoch bei Patientinnen mit ≥ 3 Fehlgeburten und vaginalen Blutungen in der Frühschwangerschaft zeigen, dass die Gabe von 400 mg mikronisiertem Progesteron zu einer Erhöhung der Lebendgeburtenrate in diesem Risikokollektiv führen kann (Coomarasamy et al. 2019).

6.3.4 Anatomische Malformationen

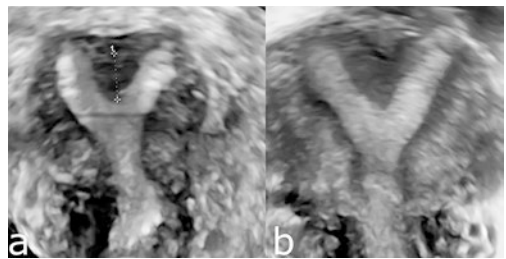
Uterine Fehlbildungen aufgrund von Fusionsstörungen der Müller'schen Gänge oder ausbleibender Rückbildung von Uterussepten können bei 10–15 % der Patientinnen mit RSA diagnostiziert werden (Ford und Schust 2009; Sugiura-Ogasawara et al. 2011) und sind somit etwa dreimal so häufig wie bei der Gesamtbevölkerung zu finden (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2012).

Die häufigste uterine Fehlbildung stellt das Uterusseptum dar, welches in zwei Dritteln aller Fälle als anatomische Ursache für RSA gefunden wird (Salim et al. 2003). Pathogenetisch vermutet man eine gestörte Vaskularisation im Uterusseptum, welche zu einer Plazentationsstörung führt (Raga et al. 2009). Andere Uterusfehlbildungen wie Uterus arcuatus oder bicornis konnten in Studien nicht einheitlich als Ursachen für RSA identifiziert werden (Bohlmann et al. 2010). Das Abortrisiko in Abhängigkeit von der uterinen Fehlbildung ist in ■ Tab. 6.1 gezeigt.

Erworbene Uterusanomalien wie Myome, Polypen und Synechien werden ebenfalls als Risikofaktoren für Fehlgeburten diskutiert (Casini et al. 2006; Saravelos et al. 2011; Hooker et al. 2014). Myome können je nach Lokalisation zum Abortgeschehen beitragen, wobei Studien darauf hindeuten, dass submuköse Myome die größte Rolle spielen (Manyonda et al. 2004; Devi Wold et al. 2006). Hier wird in der Pathogenese ebenfalls eine veränderte Vaskularisierung diskutiert (■ Abb. 6.2).

■ **Tab. 6.1** Abortrisiko in Abhängigkeit von der uterinen Fehlbildung (nach Grimbizis et al. 2001).

Abortrisiko	Häufigkeit (in %)
Uterus septus/subseptus	44,3
Uterus unicornis	36,5
Uterus bicornis	36
Uterus didelphys	32,2
Uterus arcuatus	25,7



■ **Abb. 6.2** Sonografische Darstellung anatomischer Malformationen des Uterus. Dargestellt ist eine vaginale 3D-Sonografie mit einem uterinen Septum. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. C. Brezinka, MUI Innsbruck)

6.3.5 Infektionen

Vor allem bei Spätaborten ist die bakterielle Vaginose ein anerkannter Risikofaktor. Eine Assoziation mit frühen Aborten konnte nicht gezeigt werden.

Die Prävalenz einer chronischen Entzündung des Endometriums (chronische Endometritis, CE) bei Frauen mit RSA wird in der Literatur uneinheitlich zwischen 9–57,8 % angegeben (Kitaya 2011; Zolghadri et al. 2011; McQueen et al. 2014, 2015; Bouet et al. 2016; Park et al. 2016; El Hachem et al. 2017). Die CE verläuft meist asymptomatisch oder mit nur milden bzw. unspezifischen Symptomen wie chronischen Unterbauchschmerzen, Dyspareunie, vaginalen Schmierblutungen sowie persistierendem vaginalen Fluor (Greenwood und Moran 1981; Romero et al. 2004). Als diagnostische Verfahren wird derzeit eine

Endometriumbiopsie mit immunhistochemischer Aufarbeitung sowie eine diagnostische Hysteroskopie angewendet.

Bei Patientinnen mit ≥ 2 RSA vor der 20. Schwangerschaftswoche betrug die Lebendgeburtenrate in der Folgeschwangerschaft im Falle einer unbehandelten CE 67,6 % und ohne CE 87,1 % (McQueen et al. 2015). Aktuelle Studien zeigen, dass es durch eine 14- bis 21-tägige Antibiotikatherapie zu einem Rückgang der Entzündungsreaktion kommt und die Chancen für eine Lebendgeburt in der Folgeschwangerschaft erhöht sind (Johnston-MacAnanny et al. 2010; McQueen et al. 2015; El Hachem et al. 2017).

6.3.6 Immunologische Veränderungen

Bereits 1953 wurde von Medawar mit der Bezeichnung der fetoplazentaren Einheit als „Feto-plazentares Allograft“, also als genetisch nicht zur Mutter identisches Transplantat, die Reproduktionsimmunologie mitbegründet (Medawar 1953; Billington 2003). Um eine Abstoßung des Fetus durch das Immunsystem der Mutter zu verhindern, sind verschiedene Mechanismen notwendig. Bisherige Studien zu immunologischen Aspekten bei RSA konzentrieren sich auf Autoantikörper, Zytokine, HLA-Polymorphismen und HLA-Expression auf Trophoblasten sowie natürliche Killerzellen in peripherem Blut und im Endometrium.

6.3.6.1 Anti-Phospholipid-Syndrom

Das Anti-Phospholipid-Syndrom (APS) tritt bei 5–20 % der RSA-Patientinnen auf und beinhaltet die Definition habitueller Aborte bereits in seinen Diagnosekriterien (Branch et al. 2010). Pathophysiologisch wird ursächlich für RSA nicht nur die erhöhte Thromboseneigung in der Assoziation mit RSA, sondern auch direkte Einflüsse auf den Trophoblasten diskutiert (Perricone et al. 2012; Tersigni et al. 2014). Auch proinflammatorische Zytokine wie TNF, IL-1 und IL-6 scheinen im Rahmen eines APS

vermehrt sezerniert zu werden und zu einer erhöhten Aktivierung des Immunsystems zu führen (Carp und Shoenfeld 2007; Hadziselimovic et al. 2007; Tersigni et al. 2014). Unbehandelt führt das APS zu einer Abortrate von 50–90 %, während bei adäquater Therapie Lebendgeburtsraten von ca. 70 % beschrieben werden (Christiansen 2006). Einige Studien weisen auf das Vorkommen eines sog. Non-criteria-APS-Syndroms hin. Darunter versteht man das Auftreten von klinischen Manifestationen (renale Mikroangiopathie, neurologische Störungen, kardiale Manifestation, Ulzerationen o. ä.), wobei gleichzeitig die Diagnosekriterien eines APS nicht vollständig erfüllt sind (z. B. 2 Aborte oder AK-Titer im niedrigen Bereich) (Miyakis et al. 2006).

6.3.6.2 Autoantikörper

Eine Verbindung von RSA wurde bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen nachgewiesen, wie systemischem Lupus erythematosus (SLE), Hypo- und Hyperthyreose sowie der Zöliakie (Christiansen et al. 2008). Bei SLE konnte ein Zusammenhang von RSA mit dem Nachweis von Lupus-Antikoagulans und Anti-Cardiolipin-Antikörpern gezeigt werden. Hier besteht auch eine Verbindung zu einem erhöhten Risiko für venöse und arterielle Thromboembolien.

Antinukleäre Antikörper (ANA) scheinen ebenfalls eine Rolle in der Pathogenese von RSA zu spielen. Sie geben Hinweis auf eine autologe Aktivierung des Immunsystems. Eine Übersichtsarbeit von Christiansen et al. zeigte in 11 von 12 Fall-Kontroll-Studien bei Patientinnen mit RSA eine erhöhte Prävalenz von ANA im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Christiansen 1996).

Ebenfalls im Zusammenhang mit RSA wird das Vorliegen einer Sprue mit Nachweis von Gewebstransglutaminase-Antikörpern diskutiert. Tersigni et al. zeigten, dass circa 6 % der Frauen mit Zöliakie unter RSA leiden. Diskutiert wird hier eine Hemmung der endometrialen Angiogenese durch Bindung der Autoantikörper an die Trophoblasten (Hadziselimovic et al. 2007; Tersigni et al. 2014).

6.3.6.3 HLA-Sharing

HLA-Moleküle ermöglichen die „Eigen-Fremd-Diskriminierung“ menschlicher Zellen. Die immunologische Aufgabe dieser HLA-Moleküle ist es, fremde Antigene zu binden und auf der Zelloberfläche den körpereigenen T-Lymphozyten zu präsentieren.

Während für die immunologische Akzeptanz von Transplantaten eine große Übereinstimmung der HLA eine Voraussetzung ist, scheint dies nicht für die immunologische Interaktion zwischen dem Embryo und der Mutter zu gelten. So wurde gezeigt, dass es häufiger zu Aborten kommt, wenn eine Übereinstimmung (Sharing) in den HLA-C-Gruppen vorliegt (Beydoun und Saftlas 2005; Perricone et al. 2012). Eine Meta-Analyse berichtete von HLA-Sharing in HLA-B-, -DR- und DQ-Loci, welche bei Patientinnen mit RSA häufiger auftritt als in Kontrollgruppen (Meuleman et al. 2015). Weitere Studien stellten jedoch fest, dass sich die meisten HLA-Antigene erst in der 16. SSW entwickeln. Der Einfluss des HLA-Sharing auf RSA wird daher infrage gestellt (Hiby et al. 2004; Toth 2017). Aktuelle Leitlinien empfehlen keine Testung auf HLA-Sharing (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2012; Toth et al. 2018).

6.3.6.4 Zytokine und T-Helfer-Zellen

T-Zellen produzieren Zytokine und spielen sowohl bei der zellulären als auch bei der humoralen Immunantwort eine wichtige Rolle. Unterschieden werden Zytokine, welche von Typ-I-T-Helfer-Zellen (TH-1) und Typ-II-T-Helfer-Zellen (TH-2) sezerniert werden. Dabei wirken TH-1 zytotoxisch und pro-inflammatorisch, zählen also zur zellvermittelten Immunabwehr, während TH-2 zur humoralen Immunabwehr zählen, die Antikörperproduktion induzieren und anti-inflammatorisch wirken (Abbas et al. 1996).

Wegmann et al. postulierten, dass eine erfolgreiche Schwangerschaft durch eine vorherrschende Produktion von TH-2-Zytokinen

gekennzeichnet ist, während bei Aborten eine TH-1-Zytokin-Produktion überwiegt (Wegmann et al. 1993). Es konnte gezeigt werden, dass die Anwesenheit von IFN- γ , TNF und anderen inflammatorischen Zytokinen während der Implantation notwendig ist, während diese Zytokine in hoher Konzentration später in der Schwangerschaft einen negativen Effekt auf den Ausgang der Schwangerschaft haben (Haider und Knofler 2009). Beaman et al. unterstützen die These von einer Verschiebung zu einer TH-1-Dominanz bei Patientinnen mit RSA (Beaman et al. 2012). Die Präsenz der TH-1-Zytokine weist insgesamt auf einen erhöhten pro-inflammatorischen Zustand hin, der bei RSA-Patientinnen vorliegt (Reid et al. 2001).

6.3.6.5 Regulatorische T-Zellen

Nachdem sie durch Antigen-präsentierende Zellen aktiviert wurden, können regulatorische T-Zellen (Treg) die TH-1-Immunantwort unterdrücken. Eine Studie an Treg-Knock-Out-Mäusen zeigte eine Abstoßung des Fetus durch das Immunsystem der Mutter (Aluvihare et al. 2004). Niedrige Treg-Level werden mit Sterilität, RSA und dem Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen wie der Präeklampsie in Verbindung gebracht (Guerin et al. 2009; Jin et al. 2009). Kwiatek et al. berichteten von einer niedrigeren prozentualen Anzahl von Tregs im peripheren Blut bei RSA-Patientinnen zum Zeitpunkt des Aborts im Vergleich zu Patientinnen mit intakten Schwangerschaften im selben Gestationsalter (Kwiatek et al. 2015). Eine weitere Studie zeigte eine geringere Konzentration an regulatorischen T-Zellen sowohl im peripheren Blut als auch in der Dezidua von RSA-Patientinnen (Jin et al. 2009).

6.3.6.6 Natürliche Killerzellen

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) sind Teil des angeborenen Immunsystems und können sowohl zytotoxisch als auch regulatorisch im Sinne einer Zytokin-Produktion auf Aktivierung reagieren (Robertson und Ritz

1990). Killerzellen kommen sowohl im peripheren Blut (periphere NK-Zellen), als auch im Endometrium und in der Dezidua (uterine NK-Zellen) vor. Die Zellen unterscheiden sich auch funktionell, vor allem in ihrer Zytotoxizität: 90 % der uterinen NK-Zellen eine niedrige Zytotoxizität bei hoher Zytokin-Produktion. Periphere NK-Zellen weisen eine hohe Zytotoxizität und niedrige Zytokin-Produktion auf (Laird et al. 2011).

Aufgrund der einfacheren Verfügbarkeit (periphere Blutentnahme) wurden die meisten Studien hinsichtlich natürlicher Killerzellen an peripheren NK-Zellen durchgeführt (King et al. 2010; Seshadri und Sunkara 2014). In internationalen Studien wurden vor allem erhöhte periphere NK-Zell-Zahlen bei Patientinnen mit RSA im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen (Kwak et al. 1995; Beer et al. 1996; Shakhar et al. 2003; Ntrivalas et al. 2005; King et al. 2010; Kuon et al. 2017a).

Betrachtet man die Immunzellen an der feto-maternalen Grenzzone in der Frühschwangerschaft, so findet man ca. 70 % uterine NK-Zellen (Bulmer et al. 2010; Lash und Bulmer 2011). Die Anzahl der uterinen NK-Zellen variiert während des Menstruationszyklus. Circa 6–7 Tage nach dem LH-Peak findet ein starker Anstieg der uterinen NK-Zellen statt (Bulmer et al. 1991). Dieser setzt sich bis zur ca. 8. SSW fort und bleibt dann bis in die 20. SSW konstant. Bis zum Entbindungstermin nimmt der Anteil an uterinen NK-Zellen ab (Lash und Bulmer 2011).

Eine einheitliche Diagnostik der NK-Zellen ist bislang noch nicht etabliert und aufgrund der großen Zyklusvariabilität und fehlender Referenzwerte dringend notwendig (Lash et al. 2016; Chen et al. 2017; Kuon et al. 2017b).

Uterine NK-Zellen spielen eine Rolle bei der Regulation der Plazentation an der Grenzzone zwischen der Dezidua und dem Trophoblast (Moffett und Colucci 2014; Moffett und Shreeve 2015). Erhöhte uterine NK-Zellen führen zu einer Aggregatbildung um Spiralarterien und nehmen damit Einfluss auf den Umbau der uterinen Spiralarterien (Robson et al. 2012). Clifford et al. untersuchten ute-

rine NK-Zellen mittels Immunhistochemie an 29 RSA-Patientinnen und 10 gesunden Kontrollen. Dabei konnte eine signifikant erhöhte Konzentration an uterinen NK-Zellen im Patientenkollektiv nachgewiesen werden (Clifford et al. 1999).

6.4 Diagnostik und Therapie

6.4.1 Genetische Auffälligkeiten

Bei drei oder mehr Aborten in der Anamnese sollte im Rahmen der Abklärung von RSA aufgrund einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Chromosomenstörungen eine Chromosomenanalyse der beiden Elternteile durchgeführt werden (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2012; Toth et al. 2018). Das Ergebnis sollte gemäß dem Gendiagnostikgesetz im Rahmen einer humangenetischen Beratung durch einen Arzt/Ärztin mit entsprechender Qualifikation durchgeführt werden. Bei Vorliegen einer strukturellen Chromosomenstörung sollte auch auf die Möglichkeiten der Präimplantations-, Polkörper- und Pränataldiagnostik hingewiesen werden.

6.4.2 Thrombophilien

Ein generelles Screening auf hereditäre Thrombophilien bei Patientinnen mit RSA wird in den aktuellen Empfehlungen der ACOG sowie der Leitlinie der DGGG/OEGGG/SGGG „Diagnostik und Therapie beim wiederholten Spontanabort“ nicht empfohlen (James and Committee on Practice 2011; Toth et al. 2018). Hintergrund sind die widersprüchliche Datenlage hinsichtlich ihrer möglichen Assoziation mit RSA und die Häufigkeit ihres Auftretens in der Allgemeinbevölkerung, welche sie als alleinige Ursache für RSA unwahrscheinlich erscheinen lassen (Toth et al. 2018). Empfohlen wird eine Abklärung bei RSA-Patientinnen nur bei zusätzlichen thromboembolischen Risiken.

Es wird eine Bestimmung der Aktivität von Antithrombin, Protein C/S und eine Analyse auf Mutationen im Faktor-V-Leiden- und im Prothrombin-Gen empfohlen (Toth et al. 2018). Eine generelle Therapie mit Heparinen (im Besonderen niedermolekularen Heparinen) zur Abortprävention bei Patientinnen mit RSA kann nach aktueller Studienlage nicht empfohlen werden (Bates et al. 2012; Tan et al. 2012; Nawroth et al. 2017).

- **Eine Thrombophiliediagnostik zum Zweck der Abortprophylaxe sollte nicht durchgeführt werden. Bei Frauen mit RSA und thromboembolischen Risiken soll eine Thrombophiliediagnostik durchgeführt werden. Diese umfasst eine Bestimmung der Aktivität von Antithrombin, Protein C/S im Blutplasma und eine molekulargenetische Analyse der Faktor-V-Leiden-Mutation und der Prothrombin-Mutation.**

6.4.3 Endokrine Störungen

Endokrine Ursachen für RSA

Diskutiert werden:

Diabetes mellitus, Schilddrüsendysfunktionen, das PCO-Syndrom und die Corpus-luteum-Insuffizienz.

Die Therapie und Einstellung eines Diabetes mellitus sollte – wie im Rahmen der üblichen Schwangerschaftsvorsorge – zentraler Bestandteil der Therapie bei Patientinnen mit Diabetes mellitus und RSA sein und bereits 3 Monate präkonzeptionell erfolgen (Toth et al. 2018).

Eine manifeste Hyperthyreose ist mit erhöhten Abortraten assoziiert. Die Endocrine Society empfiehlt daher, präkonzeptionell einen TSH-Wert von $<2,5$ mU/l (De Groot et al. 2012). Sollte aufgrund des TSH-Wertes der Verdacht auf eine Hypo- oder Hyperthyreose bestehen, sollte entschieden werden,

ob eine Bestimmung der Schilddrüsenantikörper (TPO-Ak bei Hypothyreose, TRAK bei Hyperthyreose) durchgeführt werden sollte. Eine latente Hypothyreose (erhöhte TSH-Werte bei normalem fT3/fT4) kann zur Abortprophylaxe behandelt werden.

Adipositas, PCO-Syndrom, Hyperandrogenämie und die Insulinresistenz sind als Risikofaktoren für RSA nur schwer abzugrenzen. Eine Gewichtsreduktion und Behandlung des metabolischen Syndroms sollte den Patientinnen angeraten werden. Eine Metformintherapie zur Senkung der Abortrate konnte nicht bewiesen werden. (Vanky et al. 2010).

Der Einfluss von Progesteron auf RSA konnte aufgrund unzureichender Definition nicht abschließend untersucht werden und wird in den Leitlinien aktuell nicht empfohlen (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2012).

- **Im Rahmen der endokrinologischen Abklärung sollten der TSH-Wert und bei auffälligen TSH-Werten zusätzlich fT3, fT4 sowie die Schilddrüsenautoantikörperkonzentrationen bestimmt werden. Ab BMI-Werten >30 kg/m² kann ein metabolisches Syndrom abgeklärt werden.**

6.4.4 Anatomische Malformationen

Im Rahmen der Abklärung von RSA sollte neben einer gynäkologischen Untersuchung eine transvaginale Sonografie und Hysteroskopie erfolgen, welche gegebenenfalls durch eine Laparoskopie oder 3D-Sonografie ergänzt werden können (Toth et al. 2018).

Sollte im Rahmen der Abklärung ein Uterusseptum festgestellt werden, so empfiehlt die aktuelle Leitlinie eine operative Korrektur (Toth et al. 2018). Intrauterine Adhäsionen sollten ebenfalls im Rahmen der Hysteroskopie gelöst werden. Die Indikation für eine Myomenukleation bei Frauen mit RSA sollte auch abhängig von der Beschwerdesymptomatik der Patientin sein

(Blutungsbeschwerden, Größe und Lage der Myome). Bei Frauen mit RSA und submukösen Myomen sollte eine operative Resektion durchgeführt werden. (Toth et al. 2010).

6.4.5 Infektionen

Insbesondere bei Vorliegen von RSA mit Spätaborten, z. B. mit vorzeitigem Blasensprung, vorzeitiger Wehentätigkeit und Muttermundse-
röffnung sowie Z. n. Amnioninfektionssyndrom sollte eine bakterielle Vaginose ausgeschlossen werden. Im Rahmen einer gynäkologischen Untersuchung wird dabei sowohl ein Nativabstrich aus der Vagina als auch ein bakteriologischer Abstrich entnommen. Im Falle einer Infektion sollte gemäß Antibiogramm eine antibiotische Behandlung erfolgen. Zur Prophylaxe kann vor einer erneuten Schwangerschaft mit Hilfe von Döderleinkapseln enthaltenden Vaginalzäpfchen eine Behandlung erfolgen.

Die immunhistochemische Detektion einer CE stellt den Goldstandard dar und erfolgt anhand des immunhistochemischen Nachweises von Plasmazellen (Syndecan-1, CD138) im Endometrium (Greenwood und Moran 1981; Kannar et al. 2012; McQueen et al. 2014, 2015; Chen et al. 2016). Zur Therapie wird das Breitspektrumantibiotikum Doxycyclin angewendet (El Hachem et al. 2017). Johnston-MacAnanny et al. zeigten dass 70 % der Fälle mit histologisch diagnostizierter CE, nach einer 14-tägiger Behandlung von 100 mg Doxycyclin zweimal täglich erfolgreich therapiert wurden (Johnston-MacAnanny et al. 2010). Gemäß aktueller Leitlinie kann bei Patientinnen mit RSA der Ausschluss einer CE mittels Immunhistochemie erfolgen (Toth et al. 2018), es fehlen bislang jedoch randomisierte, placebo-kontrollierte, prospektive Studien.

6.4.6 Immunologische Faktoren

6.4.6.1 Anti-Phospholipid-Syndrom

Zur Diagnose des APS müssen Anti-Phospholipid-Antikörper (Anti-Cardiolipin-, Lupus-Antikoagulans- bzw. Anti- β 2-Glykoprotein-1-Antikörper) nachgewiesen werden. Ferner müssen klinische Kriterien vorliegen (Hughes 2011).

Diagnosekriterien für das Anti-Phospholipid-Syndrom (Miyakis et al. 2006)

Klinische Kriterien

- ≥ 1 venöse oder arterielle Thrombosen
- 1 oder 2 unerklärte Fehlgeburten bei morphologisch unauffälligen Feten > 10 SSW,
- ≥ 3 Aborte < 10. SSW
- ≥ 1 später Abort bzw.

Frühgeburt < 34. SSW aufgrund einer Plazentainsuffizienz oder Präeklampsie
Laborkriterien (zweimaliger Nachweis im Abstand von 12 Wochen)

- Anti-Cardiolipin-Ak (IgM, IgG) mittlere bis hohe Titer
- Anti- β 2-Glykoprotein-1-Ak (IgM, IgG) hohe Titer
- Lupus-Antikoagulans
- Die einzelnen klinischen und laborchemischen Kriterien können jeweils gemeinsam, aber auch einzeln auftreten. Per Definition muss aber mindestens ein klinisches und ein laborchemisches Kriterium erfüllt sein, um die Diagnose eines APS zu stellen.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass RSA-Patientinnen beim Vorliegen eines APS von der Gabe von Aspirin (50–100 mg/d)

und niedermolekularem Heparin in prophylaktischer Dosierung profitieren (Empson et al. 2002; Mak et al. 2010; Ziakas et al. 2010). Daher sollte ein APS mit ASS 100 bis zur 32. SSW und niedermolekularen Heparinen bis mindestens 6 Wochen postpartum behandelt werden (Toth et al. 2018). Ein Non-criteria-APS sollte gemäß der aktuellen Studienlage wie ein APS behandelt werden (Cohn et al. 2010).

6.4.6.2 Diagnostik und Therapie bei weiteren immunologischen Störungen

Bezüglich immunologischer Störungen ist die Datenlage uneinheitlich. Eine Diagnostik und Therapie wird daher nur im Rahmen von Studien empfohlen. Die möglichen Therapien bei erhöhten ANA umfassen ASS, niedermolekulare Heparine und Glukokortikoide. Beim Nachweis erhöhter ANA sollte ggf. eine weitere Differenzierung der Antikörper erfolgen (SS-A/RO- und SS-B/La-Antikörper), um ein Sjögren-Syndrom bzw. einen Lupus erythematoses auszuschließen und Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines fetalen AV-Blocks zu identifizieren (Toth et al. 2018).

Zur Therapie der Sprue liegt eine retrospektive Studie vor, die zeigen konnte dass Patientinnen mit RSA und einer Zöliakie von einer Gluten-freien Diät profitieren können (Tursi et al. 2008).

Trotz vorliegenden Daten zum Nachweis von erhöhten uterinen und peripheren NK-Zellzahlen bei RSA besteht derzeit kein etabliertes und international in Leitlinien empfohlenes Therapiekonzept. Es gibt verschiedene Studien mit unterschiedlichen Ansätzen einer immunmodulatorischen Therapie. So zeigten Quenby et al., dass durch eine Glukokortikoidtherapie von Zyklustag 1–21 bei Patientinnen mit RSA, welche präkonzeptionell eine erhöhte uterine NK-Zellzahl aufwiesen, die uterinen NK-Zellzahlen signifikant verringert werden konnte (Quenby et al. 2005). Einzelne Studien berichteten auch von einem Effekt von

intravenös verabreichten Immunglobulinen auf die Aktivität natürlicher Killerzellen und die TH-1-vermittelte Immunreaktion bei der Behandlung von RSA-Patientinnen (Winger und Reed 2008; Stephenson et al. 2010; Ata et al. 2011; Ensom und Stephenson 2011; Christiansen et al. 2015). Sojaöl-enthaltenden Lipidinfusionen wird ebenfalls ein Effekt auf die NK-Zellaktivität zugesprochen (Granato et al. 2000; Roussev et al. 2007, 2008, 2013). Eine randomisierte placebokontrollierte Studie an RSA-Patientinnen konnte bei den Patientinnen, die erhöhte periphere NK-Zellen aufwiesen, eine erhöhte Lebendgeburtenrate in der Lipidinfusionsgruppe zeigen (Dakhly et al. 2016). Dennoch sind die Ergebnisse und Studienpopulationen der einzelnen Studien sehr heterogen, und daher sollten Therapien bei veränderten NK-Zellzahlen bei RSA-Patientinnen nur im Rahmen von Studien erfolgen (Toth et al. 2018).

➤ **Untersuchungen wie z. B. Bestimmung des TH-1/TH-2-Quotienten, Analyse der peripheren und/oder uterinen NK Zellen, NK-Toxizitätstests, Lymphozytenfunktionstests, sowie HLA-Bestimmungen sollten bei Frauen mit RSA ohne Hinweis auf eine präexistente Autoimmunerkrankung nicht außerhalb von Studien durchgeführt werden.**

Literatur

-
- Abbas AK, Murphy KM, Sher A (1996) Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 383(6603):787–793
 - Abramson J, Stagnaro-Green A (2001) Thyroid antibodies and fetal loss: an evolving story. *Thyroid* 11(1):57–63
 - Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG (2004) Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol* 5(3):266–271
 - Ammon Avalos L, Galindo C, Li DK (2012) A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 94(6):417–423
 - Ata B, Tan SL, Shehata F, Holzer H, Buckett W (2011) A systematic review of intravenous

- immunoglobulin for treatment of unexplained recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 95(3):1080–1085
- Bashiri A, Ratzon R, Amar S, Serjienko R, Mazor M, Shoham-Vardi I (2012) Two vs. three or more primary recurrent pregnancy losses – are there any differences in epidemiologic characteristics and index pregnancy outcome? *J Perinat Med* 40(4):365–371
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO (2012) VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e691S–e736S
- Beaman KD, Ntrivalas E, Mallers TM, Jaiswal MK, Kwak-Kim J, Gilman-Sachs A (2012) Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis. *Am J Reprod Immunol* 67(4):319–325
- Beer AE, Kwak JY, Ruiz JE (1996) Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple failed in vitro fertilization cycles. *Am J Reprod Immunol* 35(4):376–382
- Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ (2009) Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 160(6):985–991
- Beydoun H, Saftlas AF (2005) Association of human leucocyte antigen sharing with recurrent spontaneous abortions. *Tissue Antigens* 65(2):123–135
- Billington WD (2003) The immunological problem of pregnancy: 50 years with the hope of progress. A tribute to Peter Medawar. *J Reprod Immunol* 60(1):1–11
- Bohlmann MK, von Wolff M, Luedders DW, Beuter-Winkler P, Diedrich K, Hornemann A, Strowitzki T (2010) Hysteroscopic findings in women with two and with more than two first-trimester miscarriages are not significantly different. *Reprod Biomed Online* 21(2):230–236
- Bohlmann MK, Baumann K, Bauersachs R (2011) Thromboembolische Erkrankungen in Schwangerschaft und Wochenbett. *Der Gynäkologe* 44(7):533–537
- Boue J, Bou A, Lazar P (1975) Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology* 12(1):11–26
- Bouet P-E, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch I-J, Sylvestre C (2016) Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril* 105(1):106–110
- Branch DW, Gibson M, Silver RM (2010) Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 363(18):1740–1747
- Bulmer JN, Morrison L, Longfellow M, Ritson A, Pace D (1991) Granulated lymphocytes in human endometrium: histochemical and immunohistochemical studies. *Hum Reprod* 6(6):791–798
- Bulmer JN, Williams PJ, Lash GE (2010) Immune cells in the placental bed. *Int J Dev Biol* 54(2–3):281–294
- Carp HJ, Shoenfeld Y (2007) Recurrent spontaneous abortions in antiphospholipid syndrome: natural killer cells – an additional mechanism in a multi factorial process. *Rheumatology (Oxford)* 46(10):1517–1519
- Carrington B, Sacks G, Regan L (2005) Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 17(6):591–597
- Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V (2006) Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol* 22(2):106–109
- Chen X, Mariee N, Jiang L, Liu Y, Wang CC, Li TC, Laird S (2017) Measurement of uterine natural killer cell percentage in the periimplantation endometrium from fertile women and women with recurrent reproductive failure: establishment of a reference range. *Am J Obstet Gynecol* 217(6):680 e681–680 e686
- Chen Y-q, Fang R-l, Luo Y-n, Luo C-q (2016) Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study. *BMC Women's Health* 16(1):60
- Christiansen OB (1996) A fresh look at the causes and treatments of recurrent miscarriage, especially its immunological aspects. *Hum Reprod Update* 2(4):271–293
- Christiansen OB (2006) Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol* 18(3):304–312
- Christiansen OB, Steffensen R, Nielsen HS, Varming K (2008) Multifactorial etiology of recurrent miscarriage and its scientific and clinical implications. *Gynecol Obstet Invest* 66(4):257–267
- Christiansen OB, Larsen EC, Egerup P, Lunoe L, Egestad L, Nielsen HS (2015) Intravenous immunoglobulin treatment for secondary recurrent miscarriage: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG* 122(4):500–508
- Clark DA, Coulam CB, Daya S, Chaouat G (2001) Unexplained sporadic and recurrent miscarriage in the new millennium: a critical analysis of immune mechanisms and treatments. *Hum Reprod Update* 7(5):501–511
- Clifford K, Flanagan AM, Regan L (1999) Endometrial CD56+ natural killer cells in women with

- recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Hum Reprod* 14(11):2727–2730
- Cohn DM, Goddijn M, Middeldorp S, Korevaar JC, Dawood F, Farquharson RG (2010) Recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies: prognosis of subsequent pregnancy. *J Thromb Haemost* 8(10):2208–2213
- Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, Gupta P, Dawood F, Koot YE, Bender Atik R, Bloemenkamp KW, Brady R, Briley AL, Cavallaro R, Cheong YC, Chu JJ, Eapen A, Ewies A, Hoek A, Kaaijk EM, Koks CA, Li TC, MacLean M, Mol BW, Moore J, Ross JA, Sharpe L, Stewart J, Vaithilingam N, Farquharson RG, Kilby MD, Khalaf Y, Goddijn M, Regan L, Rai R (2015) A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N Engl J Med* 373(22):2141–2148
- Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Middleton LJ, Gallos ID, Williams H, Eapen AK, Roberts T, Ogwulu CC, Goranitis I, Daniels JP, Ahmed A, Bender-Atik R, Bhatia K, Bottomley C, Brewin J, Choudhary M, Crosfill F, Deb S, Duncan WC, Ewer A, Hinshaw K, Holland T, Izzat F, Johns J, Kriedt K, Lumsden MA, Manda P, Norman JE, Nunes N, Overton CE, Quenby S, Rao S, Ross J, Shahid A, Underwood M, Vaithilingam N, Watkins L, Wykes C, Horne A, Jurkovic D (2019) A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *N Engl J Med* 380(19):1815–1824
- Craig LB, Ke RW, Kutteh WH (2002) Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 78(3):487–490
- Dakhly DM, Bayoumi YA, Sharkawy M, Gad Allah SH, Hassan MA, Gouda HM, Hashem AT, Hatem DL, Ahmed MF, El-Khayat W (2016) Intralipid supplementation in women with recurrent spontaneous abortion and elevated levels of natural killer cells. *Int J Gynaecol Obstet* 135(3):324–327
- De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S (2012) Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97(8):2543–2565
- De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G (1998) Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Semin Thromb Hemost* 24(4):367–379
- Devi Wold AS, Pham N, Arici A (2006) Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 24(1):25–32
- Eiben B, Bartels I, Bahr-Porsch S, Borgmann S, Gatz G, Gellert G, Goebel R, Hammans W, Hentemann M, Osmers R et al (1990) Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet* 47(4):656–663
- El Hachem H, Crepau V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet P-E (2017) Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *International Journal of Women's Health* 9:331–345
- Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR (2002) Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 99(1):135–144
- Ensom MH, Stephenson MD (2011) A two-center study on the pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin before and during pregnancy in healthy women with poor obstetrical histories. *Hum Reprod* 26(9):2283–2288
- Ford HB, Schust DJ (2009) Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol* 2(2):76–83
- Granato D, Blum S, Rossle C, Le Boucher J, Malnoe A, Dutot G (2000) Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions in vitro. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 24(2):113–118
- Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS (1989) First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology* 39(3):225–231
- Greenwood SM, Moran JJ (1981) Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstet Gynecol* 58(2):176–184
- Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P (2001) Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 7(2):161–174
- Guerin LR, Prins JR, Robertson SA (2009) Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update* 15(5):517–535
- Hadziselimovic F, Geneto R, Buser M (2007) Celiac disease, pregnancy, small for gestational age: role of extravillous trophoblast. *Fetal Pediatr Pathol* 26(3):125–134
- Haider S, Knöfler M (2009) Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. *Placenta* 30(2):111–123
- Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy KM, Redman CW, Carrington M, Trowsdale J, Moffett A (2004) Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* 200(8):957–965
- Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL, Heymans MW, Opmeer BC, Brolmann HA, Mol BW, Huirne JA (2014) Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage:

- prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. *Hum Reprod Update* 20(2):262–278
- Hughes GR (2011) Hughes syndrome (the antiphospholipid syndrome): a disease of our time. *Inflammopharmacology* 19(2):69–73
- James A, B.-O. Committee on Practice (2011) Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 118(3):718–729
- Jin LP, Chen QY, Zhang T, Guo PF, Li DJ (2009) The CD4+ CD25 bright regulatory T cells and CTLA-4 expression in peripheral and decidual lymphocytes are down-regulated in human miscarriage. *Clin Immunol* 133(3):402–410
- Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA (2010) Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 93(2):437–441
- Kannar V, Lingaiah HK, Sunita V (2012) Evaluation of endometrium for chronic endometritis by using syndecan-1 in abnormal uterine bleeding. *J Lab Physicians* 4(2):69
- King K, Smith S, Chapman M, Sacks G (2010) Detailed analysis of peripheral blood natural killer (NK) cells in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 25(1):52–58
- Kitaya K (2011) Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 95(3):1156–1158
- Kuon RJ, Vomstein K, Weber M, Muller F, Seitz C, Wallwiener S, Strowitzki T, Schleussner E, Markert UR, Daniel V, Toth B (2017a) The „killer cell story“ in recurrent miscarriage: association between activated peripheral lymphocytes and uterine natural killer cells. *J Reprod Immunol* 119:9–14
- Kuon RJ, Weber M, Heger J, Santillan I, Vomstein K, Bar C, Strowitzki T, Markert UR, Toth B (2017b) Uterine natural killer cells in patients with idiopathic recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 78(4):e12721
- Kwak JY, Beaman KD, Gilman-Sachs A, Ruiz JE, Schwartz D, Beer AE (1995) Up-regulated expression of CD56+, CD56+/CD16+, and CD19+ cells in peripheral blood lymphocytes in pregnant women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol* 34(2):93–99
- Kwiatk M, Geca T, Krzyzanowski A, Malec A, Kwasniewska A (2015) Peripheral dendritic cells and CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells in the first trimester of normal pregnancy and in women with recurrent miscarriage. *PLoS ONE* 10(5):e0124747
- Laird SM, Mariee N, Wei L, Li TC (2011) Measurements of CD56+ cells in peripheral blood and endometrium by flow cytometry and immunohistochemical staining in situ. *Hum Reprod* 26(6):1331–1337
- Lash GE, Bulmer JN (2011) Do uterine natural killer (uNK) cells contribute to female reproductive disorders? *J Reprod Immunol* 88(2):156–164
- Lash GE, Bulmer JN, Li TC, Innes BA, Mariee N, Patel G, Sanderson J, Quenby S, Laird SM (2016) Standardisation of uterine natural killer (uNK) cell measurements in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. *J Reprod Immunol* 116:50–59
- Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S (2002) Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update* 8(5):463–481
- Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P, Mares P, Gris JC (2006) More on: factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control „NOHA First“ study. *J Thromb Haemost* 4(7):1640–1642
- Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC (2010) Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)* 49(2):281–288
- Manyonda I, Sinthamoney E, Belli AM (2004) Controversies and challenges in the modern management of uterine fibroids. *BJOG* 111(2):95–102
- Marik PE, Plante LA (2008) Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 359(19):2025–2033
- McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD (2014) Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril* 101(4):1026–1030
- McQueen DB, Peretto CO, Hazard FK, Lathi RB (2015) Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 104(4):927–931
- Medawar PB (1953) Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp Soc Exp Biol* 7:320–338
- Meuleman T, Lashley LE, Dekkers OM, van Lith JM, Claas FH, Bloemenkamp KW (2015) HLA associations and HLA sharing in recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Immunol* 76(5):362–373
- Meza-Espinoza JP, Anguiano LO, Rivera H (2008) Chromosomal abnormalities in couples with reproductive disorders. *Gynecol Obstet Invest* 66(4):237–240
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krlis SA (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite

- antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4(2):295–306
- Moffett A, Colucci F (2014) Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. *J Clin Invest* 124(5):1872–1879
- Moffett A, Shreeve N (2015) First do no harm: uterine natural killer (NK) cells in assisted reproduction. *Hum Reprod* 30(7):1519–1525
- Nawroth F, Bohlmann M, Gillessen-Kaesbach G, Rogenhofer N, Tempfer C, Wischmann T, von Wolff M, Würfel W, Toth B (2017) Habituelle Aborte. *Der Gynäkologe* 50(7):533–545
- Negro R, Mestman JH (2011) Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25(6):927–943
- Nelson DB, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG (2014) Subsequent pregnancy outcomes in women previously diagnosed with subclinical hypothyroidism. *Am J Perinatol* 31(1):77–84
- Ntrivalas EI, Bowser CR, Kwak-Kim J, Beaman KD, Gilman-Sachs A (2005) Expression of killer immunoglobulin-like receptors on peripheral blood NK cell subsets of women with recurrent spontaneous abortions or implantation failures. *Am J Reprod Immunol* 53(5):215–221
- Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K (2000) Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 73(2):300–304
- Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS (2016) Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med* 43(4):185
- Perricone C, de Carolis C, Perricone R (2012) Pregnancy and autoimmunity: a common problem. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 26(1):47–60
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2012) Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 98(5):1103–1111
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2015) Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril* 103(4):e27–e32
- Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ (2016) Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 59(3):487–497
- Quenby S, Vince G, Farquharson R, Aplin J (2002) Recurrent miscarriage: a defect in nature's quality control? *Hum Reprod* 17(8):1959–1963
- Quenby S, Kalumbi C, Bates M, Farquharson R, Vince G (2005) Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 84(4):980–984
- Raga F, Casan EM, Bonilla-Musoles F (2009) Expression of vascular endothelial growth factor receptors in the endometrium of septate uterus. *Fertil Steril* 92(3):1085–1090
- Reid JG, Simpson NA, Walker RG, Economidou O, Shilito J, Gooi HC, Duffy SR, Walker JJ (2001) The carriage of pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 45(1):35–40
- Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I (2003) Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 361(9361):901–908
- Robertson MJ, Ritz J (1990) Biology and clinical relevance of human natural killer cells. *Blood* 76(12):2421–2438
- Robson A, Harris LK, Innes BA, Lash GE, Aljunaidy MM, Aplin JD, Baker PN, Robson SC, Bulmer JN (2012) Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy. *FASEB J* 26(12):4876–4885
- Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, Seligsohn U, Carrier M, Salomon O, Greer IA (2010) The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 7(6):e1000292
- Romero R, Espinoza J, Mazor M (2004) Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertil Steril* 82(4):799–804
- Rotterdam EA-SPCWG (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81(1):19–25
- Roussev RG, Ng SC, Coulam CB (2007) Natural killer cell functional activity suppression by intravenous immunoglobulin, intralipid and soluble human leukocyte antigen-G. *Am J Reprod Immunol* 57(4):262–269
- Roussev RG, Acacio B, Ng SC, Coulam CB (2008) Duration of intralipid's suppressive effect on NK cell's functional activity. *Am J Reprod Immunol* 60(3):258–263
- Roussev RG, Donskoi BV, Stamatkin C, Ramu S, Chernyshov VP, Coulam CB, Barnea ER (2013) Preimplantation factor inhibits circulating natural killer cell cytotoxicity and reduces CD69 expression: implications for recurrent pregnancy loss therapy. *Reprod Biomed Online* 26(1):79–87
- Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D (2003) A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 18(1):162–166
- Saravelos SH, Yan J, Rehmani H, Li TC (2011) The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 26(12):3274–3279

- Seshadri S, Sunkara SK (2014) Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 20(3):429–438
- Shakhar K, Ben-Eliyahu S, Loewenthal R, Rosenne E, Carp H (2003) Differences in number and activity of peripheral natural killer cells in primary versus secondary recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 80(2):368–375
- Shapira E, Ratzon R, Shoham-Vardi I, Serjienko R, Mazor M, Bashiri A (2012) Primary vs. secondary recurrent pregnancy loss – epidemiological characteristics, etiology, and next pregnancy outcome. *J Perinat Med* 40(4):389–396
- Stephenson MD, Kuttah WH, Purkiss S, Librach C, Schultz P, Houlihan E, Liao C (2010) Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 25(9):2203–2209
- Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Mizutani E (2011) Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 29(6):514–521
- Tan WK, Lim SK, Tan LK, Bautista D (2012) Does low-molecular-weight heparin improve live birth rates in pregnant women with thrombophilic disorders? A systematic review. *Singapore Med J* 53(10):659–663
- Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, Scambia G, Di Simone N (2014) Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update* 20(4):582–593
- Toth B (Hrsg) (2017) *Fehlgeburten Totgeburten Frühgeburten: Ursachen, Prävention und Therapie*. Springer, Berlin
- Toth B, Jeschke U, Rogenhofer N, Scholz C, Wurfel W, Thaler CJ, Makrigiannakis A (2010) Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *J Reprod Immunol* 85(1):25–32
- Toth B, Wurfel W, Bohlmann M, Zschocke J, Rudnik-Schoneborn S, Nawroth F, Schleussner E, Rogenhofer N, Wischmann T, von Wolff M, Hancke K, von Otte S, Kuon R, Feil K, Tempfer C (2018) Recurrent miscarriage: diagnostic and therapeutic procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 78(4):364–381
- Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Elisei W (2008) Effect of gluten-free diet on pregnancy outcome in celiac disease patients with recurrent miscarriages. *Dig Dis Sci* 53(11):2925–2928
- Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, Romundstad P, Skogoy K, Kleggetveit O, Hjelle S, von Brandis P, Eikeland T, Flo K, Berg KF, Bunford G, Lund A, Bjerke C, Almas I, Berg AH, Danielson A, Lahmami G, Carlsen SM (2010) Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 95(12):E448–E455
- Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J (2003) Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril* 79(3):577–584
- Warburton D, Kline J, Stein Z, Hutzler M, Chin A, Hassold T (1987) Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 41(3):465–483
- Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR (1993) Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 14(7):353–356
- WHO (1977) Who: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand* 56(3):247–253
- Winger EE, Reed JL (2008) Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and intravenous immunoglobulin improves live birth rates in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 60(1):8–16
- Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M (2010) Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 115(6):1256–1262
- Zolghadri J, Momtahan M, Aminian K, Ghaffarpasand F, Tavana Z (2011) The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol* 155(2):217–220



Extrauterin gravidität

Martin Sillem

7.1 Einleitung – 104

7.1.1 Klassifikation – 104

7.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren – 104

7.2 Diagnostik – 104

7.2.1 Transvaginale Sonografie – 104

7.2.2 Hormonanalysen – 104

7.3 Therapie – 106

7.3.1 Operative Therapie – 106

7.3.2 Konservative Therapie – 106

7.4 Zusammenfassung und Empfehlungen – 106

Literatur – 106

7.1 Einleitung

Extrauterin gravidität (EUG)

Unter einer Extrauterin gravidität (EUG) versteht man eine Schwangerschaft, die sich außerhalb der Gebärmutterhöhle einnistet. Sie stellt die Komplikation mit der höchsten Mortalität in der Frühschwangerschaft dar.

7.1.1 Klassifikation

7

Man unterscheidet zwischen ampullären, isthmischen, fimbrialen, ovariellen, interstitiellen und zervikalen Schwangerschaften (in absteigender Häufigkeit). Tubare Schwangerschaften stellen mit über 90 % den größten Anteil dar. Seltene Sonderformen, die einerseits zu lebensfähigen Kindern führen können, sind abdominale EUG und Schwangerschaften in einer Sectionarbe. Diese sind andererseits mit einer hohen mütterlichen Morbidität und Mortalität behaftet und sollten in Einrichtungen der Maximalversorgung behandelt werden.

7.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Die Inzidenz in Großbritannien beträgt 11,1/1000 Schwangerschaften, eine amerikanische Studie berichtet über 20,7 Fälle pro 1000 Schwangerschaften bzw. 1,03 Fälle auf 1000 Frauen im Alter zwischen 15 und 44. In den USA betrug der Anteil der EUG an allen mütterlichen Todesfällen 2,7 %.

Die wichtigsten Risikofaktoren sind vorangegangene EUG, vorangegangene Tubenchirurgie, Zustand nach Adnexitis (relatives Risiko 3,4) und Rauchen (RR 3,9). Weitere Risikofaktoren sind Alter, frühere Fehlgeburten, Sterilitätsanamnese und IUP.

7.2 Diagnostik

Jede Frau mit einem positiven HCG-Nachweis und Schmerzen ist zunächst verdächtig auf eine EUG. Der Verdacht wird quantifiziert durch die klinische Untersuchung, die transvaginale Sonografie und die Bestimmung von HCG (■ Abb. 7.1). Bei hämodynamischer Instabilität und Nachweis von freier Flüssigkeit ist die sofortige Operation zwingend indiziert.

Schwieriger sind die subakuten Verläufe einzuschätzen. Wenn sich die Patientin sehr frühzeitig vorstellt, muss zunächst die Diagnose „Frühschwangerschaft mit unbekannter Lokalisation“ gestellt werden.

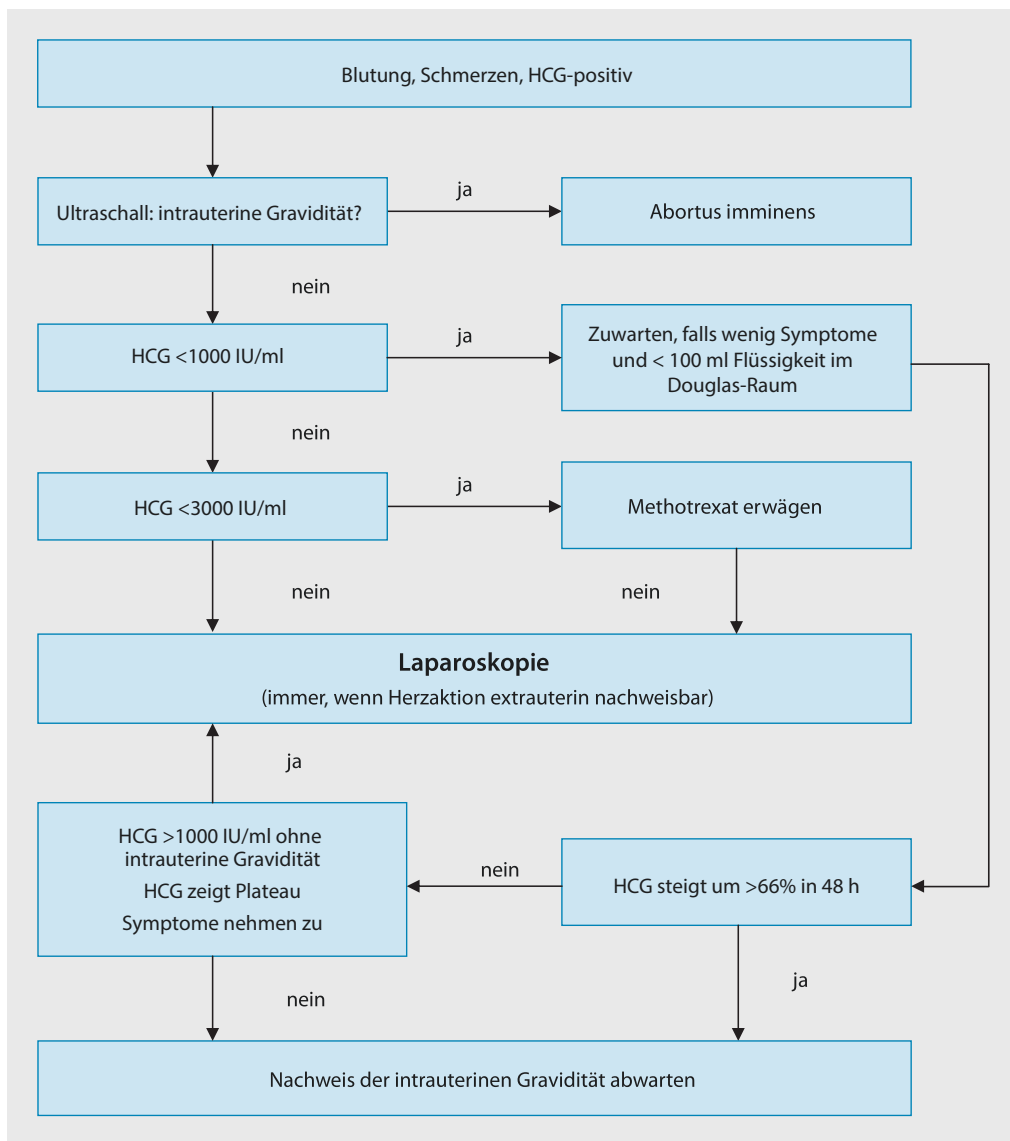
7.2.1 Transvaginale Sonografie

In über 80 % der Fälle sollte bei einem Serum-HCG-Spiegel über 1000 mIU/ml die Lokalisation der Schwangerschaft im Ultraschall gelingen. Zeichen für eine EUG sind ein vom Ovar abgrenzbarer (häufig dolenter) inhomogener Adnexbefund, der Nachweis einer Fruchthöhle mit hyperechogenem Randsaum oder der Nachweis einer fetalen Herzaktion. Freie Flüssigkeit im Cavum Douglas > 100 ml ist ebenfalls hochverdächtig. Eine Flüssigkeitsansammlung im Cavum uteri kann eine winzige Fruchthöhle vortäuschen.

7.2.2 Hormonanalysen

Der Anstieg des HCG um über 66 % innerhalb von 48 h spricht mit einem positiven Vorhersagewert von 96,5 % für das Vorliegen einer intrauterinen Schwangerschaft; ein Progesteronwert von unter 20 nmol/l sagt einen Abort mit über 95 % voraus, allerdings unabhängig von der Lokalisation.

Für asymptomatische Patientinnen, die nicht eines dieser beiden Kriterien aufweisen, existiert ein kompliziertes mathematisches



■ **Abb. 7.1** Algorithmus bei Verdacht auf Extrauterin gravidität

Modell (Condous et al. 2004). In der Praxis wird man unter engmaschigen Kontrollen abwarten, bis die Lokalisation eindeutig ist oder der HCG-Wert rasch abfällt. Bei tuben-erhaltendem Vorgehen sind postoperative Kontrollen des HCG erforderlich, bis ein Wert

von <15 mIU/ml erreicht ist. Gleiches gilt, wenn bei initial niedrigen (<1000 mIU/ml) und in der Folge rasch abfallenden Werten sowie unbekannter Lokalisation zugewartet wird oder wenn mit Methotrexat behandelt wird.

7.3 Therapie

7.3.1 Operative Therapie

Die Therapie der Wahl einschließlich der definitiven Diagnosesicherung ist die Laparoskopie. Bei der Patientin im Schock sollte das schnellste Verfahren angewendet werden; dies ist bei entsprechender Übung ebenfalls die Laparoskopie.

! Cave

Die Kombination aus Kopftieflagerung, peritonealem Reiz und Absaugen des Hämoperitoneums kann zur kurzfristigen Kreislaufdekompensation führen, hierauf sollten Operateur und Anästhesist gefasst sein.

Die Entscheidung, ob eine Salpingektomie oder ein tubenerhaltendes Vorgehen gewählt wird, muss individuell mit der Patientin besprochen werden. Bei unauffälliger kontralateraler Tube stellt die Salpingektomie keinen Nachteil für die nachfolgende Fertilität dar. Bei makroskopisch erkrankter oder fehlender kontralateraler Tube und persistierendem Kinderwunsch sollte der Patientin in der Akutsituation dagegen das tubenerhaltende Vorgehen angeboten werden. Eine Naht der Salpingotomie ist nicht erforderlich. Nachteil des tubenerhaltenden Vorgehens ist das Rezidivrisiko, das Risiko von residualem Trophoblast und die Notwendigkeit postoperativer HCG-Kontrollen.

7.3.2 Konservative Therapie

Die Alternative zur operativen Therapie ist die Methotrexatbehandlung. Infrage kommen hämodynamisch stabile Patientinnen mit einem HCG < 3000 mIU/ml, bei höheren Werten und nachweisbarer Herzaktion ist die Versagerquote nicht akzeptabel. Die am häufigsten verwendete Dosis beträgt 50 mg/m² KOF als Einmalgabe i.m. Das HCG muss 4–7 Tage später um mindestens 15 %

abgefallen sein; ansonsten wird die Gabe wiederholt. Bei bis zu 7 % der Patientinnen kommt es unter der Therapie zu einer Tubaruptur, 75 % haben Schmerzen, die hiervon schwer zu unterscheiden sein können. Zu den substanzspezifischen Nebenwirkungen gehören Konjunktivitis, Stomatitis und Übelkeit. Für 3 Monate nach der Therapie ist eine strikte Antikonception erforderlich. Die subjektive Beeinträchtigung durch Methotrexat ist etwas stärker ausgeprägt als nach Salpingektomie, die nachfolgende intrauterine Schwangerschaftsrate dagegen tendenziell etwas höher. Methotrexat eignet sich auch zur Therapie bei persistierenden oder steigenden HCG-Werten nach tubenerhaltender Operation. Ein negativer Effekt auf die ovarielle Reserve ist nicht zu erwarten.

7.4 Zusammenfassung und Empfehlungen

Leitlinien und Evidenz

- Leitlinie:
- Eine AWMF-Leitlinie ist für den 30.4.2020 angekündigt
- Großbritannien: ► <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.14189>
- Evidenz: Hajenius et al. (2007).

Literatur

- Condous G, Okaro E, Khalid A et al (2004) The use of a new logistic regression model for predicting the outcome of pregnancies of unknown location. Hum Reprod 19(8):1900–1910
- Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, Veen F (2007) Interventions for tubal ectopic pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 1:CD000324

Weiterführende Literatur

- Anderson FW, Hogan JG, Ansbacher R (2004) Sudden death: ectopic pregnancy mortality. Obstet Gynecol 103(6):1218–1223

- Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM (1996) Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril* 65(6):1093–1099
- Bouyer J, Coste J, Shojaei T et al (2003) Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol* 157(3):185–194
- Cacciatore B, Stenman UH, Ylostalo P (1990) Diagnosis of ectopic pregnancy by vaginal ultrasonography in combination with a discriminatory serum hCG level of 1000 IU/l (IRP). *Br J Obstet Gynaecol* 97(10):904–908
- Ehrenberg-Buchner S, Sandadi S, Moawad NS, Pinkerton JS, Hurd WW (2009) Ectopic pregnancy: role of laparoscopic treatment. *Clin Obstet Gynecol* 52(3):372–379
- Elson CJ, Salim R, Potdar N, Chetty M, Ross JA, Kirk EJ (2016) On behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BJOG* 123:e15–e55
- Nieuwkerk PT, Hajenius PJ, Ankum WM, Van der Veen F, Wijker W, Bossuyt PM (1998a) Systemic methotrexate therapy versus laparoscopic salpingostomy in patients with tubal pregnancy. Part I. Impact on patients' health-related quality of life. *Fertil Steril* 70(3):511–517
- Nieuwkerk PT, Hajenius PJ, Van der Veen F, Ankum WM, Wijker W, Bossuyt PM (1998b) Systemic methotrexate therapy versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. Part II. Patient preferences for systemic methotrexate. *Fertil Steril* 70(3):518–522
- Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M (2005) Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol* 105:1052–1057



Hyperemesis gravidarum

Anja Holler

8.1 Einleitung – 110

8.2 Diagnostik – 110

8.2.1 Anamnese – 110

8.2.2 Untersuchung – 110

8.3 Therapie – 111

8.3.1 Indikationsstellung – 111

8.3.2 Therapieziele – 111

8.3.3 Allgemeine Maßnahmen – 111

8.3.4 Pharmakotherapie – 112

8.3.5 Alternative Therapie – 113

8.3.6 Ausblick – 113

Literatur – 113

8.1 Einleitung

Die Abgrenzung der Hyperemesis gravidarum, die in 0,3–1,5 % aller Schwangerschaften auftritt, gegen die physiologische Übelkeit und Emesis in der Frühschwangerschaft, unter der 70–85 % aller Schwangeren leiden, ist schwierig (Verberg et al. 2005; Gadsby et al. 1993). Wichtiger als die Häufigkeit des Erbrechens, die meist mit mehr als 3–5× täglich angegeben wird, sind deren Folgeerscheinungen: Dehydratation, Elektrolytentgleisung (Hyponatriämie, Hypo- oder Hyperkaliämie) und Mangelernährung. Insbesondere eine geringe mütterliche Gewichtszunahme (<7 kg) hat sich nach einer Studie von Dodds et al. (2006) als Risikofaktor für ein geringes Geburtsgewicht, SGA, Frühgeburtslichkeit und 5-min-Apgarwerte <7 erwiesen (LOE II-2).

Daher hat sich folgende Definition weitgehend durchgesetzt:

Hyperemesis gravidarum

Anhaltende Übelkeit und Erbrechen vor der 20. SSW, die zu einer Störung im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt bzw. zu einer Gewichtsabnahme >5 % führen.

Durch die gestörte Nahrungszufuhr können Vitaminmangelzustände mit neurologischen Folgeerkrankungen und Gerinnungsstörungen auftreten. Sehr selten sind lebensbedrohliche Komplikationen wie Leber- oder Nierenversagen. Beim Neugeborenen findet man häufig ein niedrigeres Geburtsgewicht. Das durch Exsikkose und Immobilisation möglicherweise erhöhte Thrombembolierisiko findet in der Literatur bisher wenig Beachtung.

- **Für die Diagnosestellung ist der Ausschluss anderer Ursachen für Übelkeit und Erbrechen von grundlegender Bedeutung.**

Dabei sind insbesondere akute entzündliche Erkrankungen (z. B. Appendizitis, Pankreatitis, Cholezystitis, Gastritis, Refluxösophagitis, Hepatitis), andere schwangerschaftsinduzierte

Erkrankungen (z. B. Schwangerschaftsfettleber, Präeklampsie) sowie metabolische und neurologische Erkrankungen auszuschließen.

8.2 Diagnostik

8.2.1 Anamnese

Basis jeder Diagnostik, insbesondere der bei Hyperemesis gravidarum, ist eine ausführliche Anamnese. Dabei sollten folgende Fragen geklärt werden:

- Beginn und Häufigkeit des Erbrechens
- Gewichtsverlust
- Menge der täglichen Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme
- andere Symptome, z. B. Schmerzen, Durchfall
- Vorerkrankungen, z. B. Gastritis, Ulcus ventriculi et duodeni, Pankreatitis
- soziale Situation

8.2.2 Untersuchung

Klinische Untersuchung Bei der körperlichen Untersuchung ist auf Zeichen der Exsikkose wie trockene Haut und Schleimhäute, stehende Hautfalten und Ketongeruch zu achten. Die Palpation des Abdomens und der Nieren ist zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen (z. B. Gastritis, Appendizitis, Lebererkrankungen etc.) notwendig, und bei Verdacht sind weiterführende Untersuchungen durchzuführen. Gelegentlich können auch Durstfieber oder ein Ikterus auftreten.

Laboruntersuchung Die Laboruntersuchungen zeigt die Übersicht „Labor“.

Labor

- **Blutbild und Elektrolyte:** zum Nachweis der Elektrolytverschiebung und Hämokonzentration

- **Serumeiweiß:** zum Nachweis der katabolen Stoffwechsellaage
- **CRP:** Ausschluss von entzündlichen Erkrankungen
- **Bilirubin, Transaminasen, Pankreasenzyme:** können bei Hyperemesis gravidarum erhöht sein, aber auch bei differenzial-diagnostischen Erkrankungen
- **Kreatinin im Serum:** Ausschluss einer Niereninsuffizienz
- **TSH, T3, T4:** häufig leichte, transiente, nicht therapiebedürftige Hyperthyreose
- **Urinstatus:** Ketonurie, hohes spezifisches Gewicht, saurer pH-Wert, erhöhte Eiweißausscheidung als Zeichen der katabolen Stoffwechsellaage; Ausschluss eines Harnwegsinfekts

8.3 Therapie

8.3.1 Indikationsstellung

Nach Stellung der Diagnose unter Ausschluss anderer Ursachen kann in leichten Fällen zunächst eine ambulante Therapie mit Antiemetika begonnen werden. Hilfreich sind auch die körperliche Schonung und eine Änderung des Essverhaltens. Bei mangelnder Effektivität oder dem Vorliegen einer ausgeprägten Elektrolytverschiebung und Zeichen des Hungerstoffwechsels ist eine vorübergehende parenterale Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution notwendig.

Da es bei schwerer Hyperemesis häufig zur Immobilisierung durch das allgemeine Schwächegefühl und die Verstärkung des Erbrechens bei Bewegung kommt und gleichzeitig die Thrombosegefahr durch Hämokonzentration und Schwangerschaft erhöht ist, muss an eine prophylaktische Heparinisierung gedacht werden. Ferner gibt es Hinweise darauf, dass bei Hyperemesis gravidarum das

Risiko für eine Sinusvenenthrombose und eine zerebrale Ischämie signifikant erhöht ist.

- i** In einer britischen Kohortenstudie von Fiaschi et al. (2017) an über 8 Mio. Frauen fand sich eine signifikante Risikozunahme für tiefe Venenthrombosen (ODDS-Ratio 2,39) und Lungenembolien (OR 2,54) bei Hyperemesis gravidarum. In einer (2000) von Lanska u. Kryscio veröffentlichten Studie wurde eine signifikante Zunahme des Risikos für die Entwicklung einer Sinusvenenthrombose und eines zerebrovaskulären Insults in der Schwangerschaft bei Hyperemesis gravidarum festgestellt (OR 9,55; $p = 0,009$).

8.3.2 Therapieziele

- Die Vermeidung bzw. Behebung eines Flüssigkeitsdefizits mit Elektrolytengleichung ist das oberste Ziel der Therapie bei Hyperemesis gravidarum.**

Außerdem gilt es, einem Vitaminmangel – insbesondere Vitamin B₁ – und seinen Folgen sowie dem Auftreten von Thrombembolien vorzubeugen. Durch die Bewältigung psychosozialer Konflikte kann der Krankheitsverlauf ebenfalls positiv beeinflusst werden.

8.3.3 Allgemeine Maßnahmen

8.3.3.1 Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr

Bei ausgeprägtem Krankheitsbild, Elektrolytverschiebung und kataboler Stoffwechsellaage sollte eine intravenöse Flüssigkeitssubstitution mit Vollelektrolytlösung begonnen werden (■ Tab. 8.1). Diese wird über die Dokumentation der Flüssigkeitszufuhr und -abfuhr ständig an den aktuellen Bedarf angepasst. Die orale Nahrungszufuhr kann pausiert werden, bis eine Besserung der Beschwerden eintritt. Sie sollte sich den Bedürfnissen der Patientin

Tab. 8.1 Die wichtigsten therapeutische Empfehlungen

Emesis ohne Elektrolytverschiebung und ohne Ketonurie	Ambulante Behandlung mit Antiemetika: 1. Wahl H1-Antihistaminika
Hyperemesis gravidarum mit Elektrolytverschiebung und/oder Ketonurie	Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution mit Voll-elektrolytlösung Vitaminsubstitution Thromboseprophylaxe Psychosoziale Betreuung
Therapieresistente Fälle	Erneuter Ausschluss von Differenzialdiagnosen Wechsel des Antiemetikums Parenterale Ernährung

anpassen. Hilfreich, wenn auch nicht evidenzbasiert, sind kleine, kohlehydratreiche Mahlzeiten mit niedrigem Fett- und Eiweißanteil. In der Regel tritt eine Besserung der Beschwerden schon nach Stunden bis Tagen ein, sodass bei ausreichender Trinkmenge die parenterale Flüssigkeitssubstitution beendet werden kann. Ist dies nicht der Fall, muss erneut überprüft werden, ob Differenzialdiagnosen hinreichend ausgeschlossen wurden oder eine weiterführende Diagnostik, z. B. Abdomensonografie, Gastroskopie etc., notwendig ist. Die vorübergehende volle parenterale Ernährung sollte nur bei sehr ausgeprägtem Gewichtsverlust zum Einsatz kommen.

8.3.3.2 Psychosoziale Betreuung

Ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Hyperemesis gravidarum kann eine psychosozial belastende Situation der Schwangeren sein. Die Verminderung der familiären und beruflichen Verpflichtungen durch den Krankenhausaufenthalt führt häufig schon zu einer Entlastung der Patientin, die eine Besserung der Symptome nach sich ziehen kann. Ergeben sich im Laufe der Behandlung Hinweise für das Vorliegen psychiatrischer oder psychosomatischer Erkrankungen, z. B. Depression, Anorexie, Bulimie, sollte der entsprechende Facharzt eingeschaltet werden. Bei schwieriger sozialer Situation kann der Sozialdienst Hilfe vermitteln.

8.3.4 Pharmakotherapie

8.3.4.1 Antiemetika

Mittel der 1. Wahl sind **H1-Antihistaminika** (LOE I). Von diesen ist Meclozin (25 mg 1–2 × tgl.) am besten untersucht. Meclozin ist in Deutschland nicht mehr auf dem Markt, aber über die internationale Apotheke aus den Niederlanden (Emesafene® 25 mg Tbl.) oder Belgien (Agyrax® 25 mg Tbl.) erhältlich.

Doxylamin ist ebenfalls Mittel der 1. Wahl und inzwischen auch in Deutschland in Kombination mit Pyridoxin für die Therapie des Schwangerschaftserbrechens zugelassen. In der Dosierung Doxylamin 10 mg plus Pyridoxin 10 mg können bis zu 4 Tbl. täglich verabreicht werden.

Häufig wird auch Dimenhydrinat (50 mg Tbl. 3–4 × tgl.) angewandt, das aufgrund der geringeren Datenlage nur als Mittel der 2. Wahl anzusehen ist. Ferner sollte es wegen einer möglichen Weheninduktion im dritten Trimenon nur zurückhaltend verwendet werden.

Das Phenothiazin **Promethazin** und der Dopaminantagonist **Metoclopramid** (MCP) sollten wegen ihres Nebenwirkungsprofils speziellen Indikationen bzw. therapieresistenten Fällen vorbehalten bleiben. Im Vergleich der beiden Substanzen in einer von Tan et al. (2010) veröffentlichten randomisierten kontrollierten Studie traten bei gleicher Wirksamkeit von MCP

10 mg und Promethazin 25 mg alle 8 h unter MCP wesentlich weniger Nebenwirkungen auf (LOE I). Für beide Substanzen wurde in verschiedenen Studien (Mazzotta und Magee 2000; Magee et al. 2002) – wie auch für Antihistaminika und Vitamin B₆ – keine Teratogenität beobachtet, sodass insbesondere Metoclopramid eine gute Alternative darstellt insbesondere, wenn Begleiterkrankungen wie ein gastro-intestinaler Reflux vorliegen.

Mehrere placebokontrollierte Studien (z. B. Vutayavanich et al. 2001) finden sich zum Einsatz verschiedener **Ingwerzubereitungen** bei Schwangerschaftserbrechen nicht jedoch bei Hyperemesis gravidarum. Diese scheinen, wie von Borelli et al. (2005) und Jewell und Young (2009) publiziert, wirksam zu sein (LOE I), können aber aufgrund der unterschiedlichen Zubereitungsformen schlecht verglichen werden.

Die Anwendung des 5-HT-Antagonisten **Ondansetron** sollte nur bei schweren, therapieresistenten Fällen unter engmaschiger klinischer Kontrolle erfolgen, da für Ondansetron ein leicht erhöhtes Risiko für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten nachgewiesen wurde (Huybrechts et al. 2018). Ferner wird ein erhöhtes Risiko für Ventrikelseptumdefekte diskutiert. Hierzu sind die Studienergebnisse jedoch widersprüchlich, wie der systematische Review von Carstenstairs (2016) zeigt.

8.3.4.2 Vitamine

Multivitaminpräparate in der täglichen empfohlenen Dosis, insbesondere die Substitution von Vitaminen der Gruppe B (insbesondere Folsäure und Thiamin) und Vitamin K, sind zur Prävention von mütterlichen und fetalen Erkrankungen sinnvoll.

Vitamin B₆ reduziert laut der Cochrane-Analyse von Jewell und Young (2009) in einer Dosierung von 3 × 10 mg die Übelkeit, nicht jedoch das Erbrechen (LOE I). Eine Dosisabhängigkeit ist möglich, sodass der Versuch einer Dosissteigerung auf 3 × 25 mg unternommen werden kann.

8.3.4.3 Niedermolekulare Heparine

Bei Exsikkose und Immobilisation der Patientin sollte eine prophylaktische Heparinisierung mit einem niedermolekularen Heparin zur Prophylaxe von Thrombosen und Lungenembolien erwogen werden.

8.3.5 Alternative Therapie

In den letzten Jahren wurde die Effektivität der Akupressur/Akupunktur von P6 bei Hyperemesis gravidarum in mehreren kontrollierten Studien – allerdings mit kleinem Patientenkollektiv – untersucht. In der aktuellsten placebokontrollierten Studie zur Akupressur von P6 bei Hyperemesis gravidarum fand sich eine deutliche Verbesserung von Übelkeit und Erbrechen sowie der Ketonurie (Adlan et al. 2017).

8.3.6 Ausblick

Zur Hyperemesis gravidarum gibt es bisher wenig evidenzbasierte Empfehlungen. Neben der Klärung der Ätiologie stehen vergleichende Studien zur Wirksamkeit der verschiedenen Antiemetika sowie der Nachweis der Verbesserung des fetalen und maternalen Outcomes unter den genannten Therapieverfahren aus. Ferner stellen die Serotoninantagonisten, wie z. B. Ondansetron, eine neuere stark antiemetische Substanzgruppe dar, die sich zwar im Tierversuch als nicht teratogen erwiesen hat, deren Sicherheit beim Menschen in der Schwangerschaft aber noch überprüft werden muss.

Literatur

- Adlan AL, Chooi KY, Mat Adenan NA (2017) Acupressure as adjuvant treatment for the inpatient management of nausea and vomiting in early pregnancy: a double-blind randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 43(4):662–668.
 ► <https://doi.org/10.1111/jog.13269>

- Borelli F, Capasso R, Aviello G et al (2005) Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstet Gynecol* 105(4):849–856
- Carstairs SD (2016) Ondansetron use in pregnancy and birth defects: a systematic review. *Obstet Gynecol* 127(5):878–883
- Dodds L, Feel DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B (2006) Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 107(2PT1):285–297
- Fiaschi L1, Nelson-Piercy C2, Gibson J1, Szatkowski L1, Tata LJ1 (2017) Adverse maternal and birth outcomes in women admitted to hospital for hyperemesis gravidarum: a population-based cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. ► <https://doi.org/10.1111/ppe.12416>. Zugegriffen: 6. Okt. 2017
- Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C (1993) A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract* 34:245–248
- Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Straub L, Gray KJ, Zhu Y, Paterno E, Desai RJ, Mogun H, Bateman BT (2018) Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. *Jama* 18;320(23):2429–2437
- Jewell D, Young G (2009) Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* CD000145
- Lanska DJ, Kryscio RJ (2000) Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke* 31(6):1274–1282
- Magee LA, Mazzotta P, Koren G (2002) Evidence based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Gynecol* 186(5):256–261
- Mazzotta P, Magee LA (2000) A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs* 59(4):781–800
- Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ (2010) Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomised controlled trial. *Obstet Gynecol* 115(5):975–981
- Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG (2005) Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 11(5):527–539
- Vutayavanich T, Kraissarin T, Ruangsri RA (2001) Ginger for nausea and vomiting in early pregnancy: randomised double masked, placebo controlled trial. *Obstet Gynecol* 97:577–588

Präeklampsie und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Jürgen Wacker

9.1 Einleitung – 117

- 9.1.1 Gestationshypertonie – 117
- 9.1.2 Präeklampsie – 117
- 9.1.3 Eklampsie (Eclampsia) – 118
- 9.1.4 HELLP-Syndrom – 118
- 9.1.5 Chronische Hypertonie („chronic hypertension“) – 118
- 9.1.6 Pfropfpräeklampsie („superimposed preeclampsia“) – 119

9.2 Basisdiagnostik – 119

- 9.2.1 Blutdruckmessung – 119
- 9.2.2 Proteinurie – 119
- 9.2.3 Ödeme/Gewichtszunahme – 120
- 9.2.4 Laboruntersuchungen – 120

9.3 Screening, Prädiktion und Prävention – 120

9.4 Therapie – 122

- 9.4.1 Indikationsstellung – 122
- 9.4.2 Therapieziele – 124
- 9.4.3 Nichtmedikamentöse Therapie – 125
- 9.4.4 Pharmakotherapie der Hypertonie in der Schwangerschaft – 126
- 9.4.5 Pharmakotherapie der schweren Präeklampsie mit Antikonvulsiva – 130

- 9.5 Indikation zur Entbindung/Geburt – 132
- 9.6 Zusammenfassung und Empfehlungen – 132
- Literatur – 133

9.1 Einleitung

Eine Definition der Hypertonie in der Schwangerschaft wurde von verschiedenen internationalen Gesellschaften (**ISSHP, European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC)**) vorgeschlagen. Im deutschen Sprachraum hat sich die in der Übersicht aufgeführte Terminologie durchgesetzt.

Einteilung der hypertensiven Erkrankung in der Schwangerschaft

- Gestationshypertonie
- Präeklampsie: Hypertonie und Proteinurie mit/ohne Ödeme
- Schwere Verlaufsformen der Präeklampsie
 - Eklampsie
 - HELLP-Syndrom (Kap. 9)
- Chronische Hypertonie
- Pfropfpräeklampsie
- Sonstige hypertensive Komplikationen
- Andere Erkrankungen mit hypertensiven Komplikationen, z. B. Kollagenosen, Hyperthyreose

9.1.1 Gestationshypertonie

Synonyme: schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH), „transient hypertension“, „gestational hypertension“, „pregnancy-induced hypertension“ (PIH).

Gestationshypertonie

Hypertonie, die weder vor der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) bestand noch länger als 6 Wochen nach der Geburt anhält. Nach der Definition der ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) liegt ein Schwangerschaftshochdruck vor, wenn bei einer zuvor normotensiven, nicht proteinurischen Patientin der systolische Blutdruck ≥ 140 mm Hg und/oder der diastolische Blutdruck ≥ 90 mm Hg ist.

Diese Form der Hypertonie wurde durch die amerikanische Arbeitsgemeinschaft Bluthochdruck (National High Blood Pressure Group 1990) als „transient hypertension“ (vorübergehende Hypertonie) bezeichnet. Sie tritt während der Schwangerschaft oder in den ersten 24 h nach der Geburt ohne Zeichen einer Präeklampsie oder einer vorbestehenden Hypertonie auf. Der Blutdruck muss sich innerhalb von 10 Tagen nach der Geburt normalisieren.

In dem Konsensusreport wurde ausdrücklich betont, dass es sich dabei um eine **retrospektive Diagnose** handelt. Das Wiederholungsrisiko für eine „transient hypertension“ in einer nachfolgenden Schwangerschaft wurde mit bis zu 88 % angegeben (National High Blood Pressure Group 1990).

9.1.2 Präeklampsie

■ Synonyme

Gestose, proteinurische Gestationshypertonie, preeclampsia.

Präeklampsie

Jeder (auch vorbestehend) erhöhte Blutdruck $> 140/90$ mm Hg in der Schwangerschaft mit mindestens einer neu aufgetretenen Organmanifestation:

- Renal
- Proteinurie > 300 mg/d
 - Protein/Kreatinin > 30 mg/mmol
 - Serum-Kreatinin $> 0,90$ mg/dl (79,6 $\mu\text{mol/l}$)
 - Oligurie < 80 ml/4 h

Hämatologische Veränderungen

- Thrombozytopenie < 100 g/l
- Hämolyse: Nachweis mindestens eines Hämolyseparameters (z. B. Schistozysten oder Fragmentozyten, Haptoglobin $< 0,3$ g/l, LDH zweifach über der Referenz bzw. > 650 U/l)

Hepatisch

- Oberbauchschmerzen

- Erhöhung der Transaminasen (zweifach über der Referenz)

Neurologische Auffälligkeiten

- Kopfschmerzen
- Sehstörungen, Visusstörungen bis zur Blindheit
- Hyperreflexie, Kloni
- Konvulsionen (Eklampsie)
- Apoplex

Pulmonal

- Respiratorische Insuffizienz
- Pleuraerguss
- Lungenödem

Plazentar

- SGA/IUGR entsprechend der Leitlinie IUGR

Präeklampsie-spezifische Systeme

- Veränderungen der angiogenen Faktoren (z. B. sFlt-1/PlGF)

Für die klinische Routine empfiehlt sich eine Unterscheidung in **leichte** und **schwere Verlaufsformen**, wobei sich diese Einteilung nach der Höhe des Hochdrucks und der Schwere der Proteinurie richtet. Allerdings besteht weltweit keine Einigkeit über eine derartige Einteilung.

Es werden 2 schwere (lebensbedrohliche) Verlaufsformen der Präeklampsie unterschieden.

9.1.3 Eklampsie (Eclampsia)

Eklampsie

Treten tonisch-klonische Krampfanfälle bei einer Schwangeren mit Präeklampsie auf, die keiner anderen Ursache zugeordnet werden können, so spricht man von einer Eklampsie.

Eklamptische Anfälle können auch bei nur leicht erhöhten Blutdruckwerten auftreten. In seltenen Fällen kann eine Eklampsie auch ohne Proteinurie und/oder Hypertonie vorkommen. Zu beachten ist auch, dass eine Eklampsie in bis zu 28 % der Fälle in den ersten 3 Wochen des Wochenbetts auftreten kann.

9.1.4 HELLP-Syndrom

HELLP-Syndrom

Das HELLP-Syndrom ist durch seine typische laborchemische Konstellation

- **H:** „hemolysis“ (Hämolyse),
- **EL:** „elevated liver enzymes“ (erhöhte Leberenzyme),
- **LP:** „lowplatelets“ (erniedrigte Thrombozyten, <100 g/l)

und das klinische Leitsymptom, den meist rechtsseitigen Oberbauchschmerz, charakterisiert.

In 10–30 % der Fälle von Präeklampsie muss mit dem Auftreten eines HELLP-Syndroms innerhalb der ersten 6 Wochenbettstage gerechnet werden. Das HELLP-Syndrom kann in 10–15 % gemeinsam mit einer Eklampsie auftreten.

Weiteres Kap. 9.

9.1.5 Chronische Hypertonie („chronic hypertension“)

Chronische Hypertonie

Die chronische Hypertonie ist definiert als Hypertonie **vor** Eintritt der Schwangerschaft, zumindest vor der 20. SSW, oder Fortbestehen der Hypertonie über 6 Wochen postpartal.

Wenn keine Blutdruckwerte aus der Zeit vor der Schwangerschaft vorliegen, ist es einerseits schwierig, eine transiente von einer chronischen Hypertonie zu unterscheiden. Andererseits kann die chronische Hypertonie einer Schwangeren durch den physiologischen Blutdruckabfall ab dem 2. Trimenon überlagert werden.

9.1.6 Pfropfpräeklampsie („superimposed preeclampsia“)

Pfropfpräeklampsie

Bei drohender Pfropfgestose kommen bei einer Schwangeren mit chronischer Hypertonie charakteristische Gestosesymptome, meist eine **Proteinurie**, hinzu.

Liegt keine vorbestehende Nierenerkrankung vor, so ist das neue Auftreten einer Proteinurie von $>0,3$ g/Tag im 24-h-Urin der zuverlässige Nachweis einer Pfropfpräeklampsie.

Schwangere mit lange vorbestehender chronischer Hypertonie, präexistenten kardiovaskulären oder renalen Erkrankungen haben ein signifikant erhöhtes Risiko für eine spätere Pfropfpräeklampsie und für eine vorzeitige Lösung der Plazenta. Dies gilt insbesondere, wenn der diastolische Blutdruck im 1. Trimenon bereits mehr als 110 mm Hg beträgt. Bei diesen Schwangeren kann der Übergang in eine Präeklampsie nur durch engmaschige Kontrollen rechtzeitig erkannt werden.

9.2 Basisdiagnostik

9.2.1 Blutdruckmessung

Die Diagnose Hypertonie sollte nicht auf der Basis einer einzelnen Blutdruckmessung gestellt werden. Die 1. Messung sollte nach einer 2- bis 3-minütigen Ruhepause bei der sitzenden Patientin erfolgen. Initial ist an beiden

Oberarmen an der sitzenden Patientin zu messen und im weiteren Verlauf – bei geringen Differenzen – am rechten Arm. Besteht eine größere Differenz zwischen den ermittelten Blutdruckwerten, ist an dem Arm, an dem der höhere Blutdruckwert festgestellt wurde, weiter zu messen. Der diastolische Blutdruck sollte als Korotkoff 5 (Verschwinden des Tones) – oder Korotkoff 4 (Leiserwerden des Tones), wenn K5 nicht messbar ist – registriert werden.

Die 24-h-Blutdruckmessung ist eine geeignete Methode, um einen Bluthochdruck in der Schwangerschaft weiter differenzialdiagnostisch abzuklären (Ausschluss „white coat hypertension“, Verlust des zirkadianen Rhythmus als prognostisch ungünstiges Zeichen) und um den Erfolg einer antihypertensiven Therapie zu überprüfen.

Doch sollte man das Vorliegen einer „white coat hypertension“ bei Schwangeren nicht unterschätzen. Nach Brown et al. (2001) können im weiteren Verlauf der Schwangerschaft in bis zu 40 % der Fälle eine manifeste Gestationshypertonie und in 8 % eine Präeklampsie auftreten.

9.2.2 Proteinurie

Proteinurie in der Schwangerschaft

Eine Proteinurie in der Schwangerschaft liegt vor, wenn sich im 24-h-Urin ein Wert von $>0,3$ g/24 h ergibt.

Als mögliches diagnostisches Verfahren vor Erhalt des Ergebnisses des 24-h-Urin-Messung ist aus der Spontanurinprobe folgende Untersuchung möglich: Protein-Kreatinin-Quotient-Werte >30 mg/mmol zeigen eine deutliche Proteinurie (entsprechend >300 mg/d) an.

Als Kurztest zur Bestätigung einer Proteinurie ist auch der Urinteststreifen geeignet. Dabei gelten in der Schwangerschaft mehr als einfach-positive oder wiederholt einfach-positive Ergebnisse als pathologisch.

9.2.3 Ödeme/Gewichtszunahme

Auch in physiologischen Schwangerschaften können gelegentlich periphere Ödeme auftreten. Das Auftreten von Ödemen ist nur dann relevant, wenn das Gesicht betroffen ist, und mit einer deutlichen, raschen Gewichtszunahme (>1 kg/Woche im 3. Trimenon), als Ausdruck einer pathologischen Flüssigkeitsretention, einhergeht.

9.2.4 Laboruntersuchungen

Da es bei Vorliegen eines Schwangerschaftshochdrucks zu einer Verminderung des Plasmavolumens kommt, tritt bei den im Rahmen der Schwangerenvorsorge durchgeführten Untersuchungen eine Erhöhung des Hämoglobinwertes (>13 g/dl) und des Hämatokritwertes (>38 %) auf.

Die in ■ Tab. 9.1 genannten Laboruntersuchungen sollten durchgeführt werden.

9.3 Screening, Prädiktion und Prävention

Die Prädiktion einer Erkrankung vor deren Ausbruch ermöglicht neben einer intensiveren Überwachung den rechtzeitigen Beginn prophylaktischer Maßnahmen bei Schwangeren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Präeklampsie.

Auch wenn die aktuelle Leitlinie der DGGG zur Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen den prädiktiven Wert der einzelnen biophysikalischen und biochemischen Methoden als alleinigen Screeningtest als gering einschätzt, muss darauf hingewiesen werden, dass ein hoher negativer Vorhersagewert (>97 %) dieser Testverfahren im ersten Trimenon einer Schwangerschaft besteht. ■ Tab. 9.2 fasst die heute verfügbaren Tests zusammen.

Im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien sind die folgenden Screeningsmaßnahmen für Präeklampsie im 2. und 3. Trimenon vorgesehen:

■ Tab. 9.1 Laboruntersuchungen im Rahmen der Schwangerenvorsorge

Laborparameter	Pathologischer Bereich
Hämoglobin	>13 g/dl
Hämatokrit	>38 %
Thrombozyten	$<100.000/\mu\text{l}$
SGPT/SGOT	Anstieg >2 -fache des Referenzbereiches
LDH	Anstieg >2 -fache des Referenzbereiches
Bilirubin (indirekt)	$>1,2$ mg/dl
Harnsäure	$>5,9$ mg/dl
Eiweiß im Urin	>300 mg/24 h
Fibrinogen	Abfall
Haptoglobin	Abfall
AT III	<70 %
sFlt-1/PIGF-Quotient	>85

■ **Tab. 9.2** Erst-Trimester-Risikoevaluation Präeklampsie – Detektionsraten; FPR = Falsch-positiv-Rate; CI = Konfidenzintervall; PE = Präeklampsie; SSW = Schwangerschaftswoche; PI AUT = Pulsatilitätsindex Aa. uterinae (Mittelwert); MAP = mittlerer arterieller Blutdruck; PAPP-A = Pregnancy Associated Placental Protein A; PIGF = Placental Growth Factor. (Nach O’Gormann et al. 2016)

Test	FPR (%)	Detektionsrate (%) (95 % CI))		
		PE < 34 SSW	PE < 37 SSW	PE gesamt
Anamnese Plus	5	42 (33–51)	36 (30–42)	30 (27–33)
	10	58 (49–67)	50 (44–56)	41 (38–44)
PI AUT	5	57 (47–66)	46 (40–53)	33 (30–36)
	10	70 (61–78)	59 (53–65)	44 (41–47)
MAP	5	49 (40–58)	45 (39–52)	35 (31–37)
	10	65 (56–73)	60 (54–66)	48 (45–51)
PAPP-A	5	48 (38–57)	42 (36–48)	31 (28–34)
	10	60 (51–69)	55 (49–61)	44 (40–47)
PIGF	5	57 (48–66)	50 (44–56)	35 (32–38)
	10	73 (64–81)	66 (60–72)	47 (43–50)
MAP, PI AUT	5	63 (54–72)	53 (47–59)	38 (35–41)
	10	80 (71–86)	70 (65–76)	52 (49–55)
PAPP-A, PIGF	5	57 (48–66)	49 (43–56)	33 (30–36)
	10	77 (69–84)	67 (61–73)	48 (45–51)
PI-AUT, MAP, PAPP-A	5	67 (58–75)	56 (50–62)	38 (34–40)
	10	80 (71–86)	68 (62–74)	52 (48–55)
PI-AUT, MAP, PIGF	5	80 (72–87)	66 (60–72)	42 (38–45)
	10	89 (81–94)	77 (71–82)	54 (51–57)
PI-AUT, MAP, PAPP-A, PIGF	5	76 (68–83)	63 (57–69)	40 (36–43)
	10	88 (81–93)	75 (69–80)	54 (50–56)

Regelmäßige Blutdruckmessung, Gewichtskontrolle, Urinuntersuchung und allgemeine körperliche Untersuchung.

Nach der aktuellen DGGG-Leitlinie kann ein darüber hinausgehendes generalisiertes Screening auf Präeklampsie im 2. und 3. Trimenon nicht empfohlen werden.

Tritt jedoch im Rahmen einer Schwangerschaft eine Präeklampsie auf, sollten nach der aktuellen Leitlinie der DGGG im Sinne einer Prädiktion die Dopplersonografie der Aa.

uterinae sowie die Bestimmung angiogener Faktoren durchgeführt werden.

Die Arbeitsgruppe der Fetal Medicine Foundation um Nicolaides schlägt vor:

Bestimmung des mittleren Pulsatilitäts-Index (PI) – alleine oder in Kombination mit der postsystolischen Inzisur (notching). Dies gilt im zweiten Trimenon als bester Marker für die Prädiktion einer Präeklampsie mit einer Sensitivität von bis zu 93 %.

Eine routinemäßige Bestimmung des sFlt/PIGF-Quotienten bei allen Schwangeren im

Sinne eines Screenings sollte nach der aktuellen Leitlinie der DGGG aufgrund der geringen Prävalenz und der nur sehr geringen Vorhersageraten nicht erfolgen.

Bei Schwangeren mit einem Risiko und bei Verdacht auf Präeklampsie ist diese Bestimmung der sFlt-1/PIGF-Ratio geeignet, die Vorhersage und Diagnostik zu erleichtern. Im Rahmen der PROGNOSIS-Studie untersuchte die Arbeitsgruppe um Zeisler die Genauigkeit des sFlt-1/PIGF-Quotienten bei einem Risikokollektiv. Bei einer Präeklampsie-Prävalenz von 19 % konnten die Autoren zeigen, dass ein sFlt-1/PIGF-Quotient <38 das Auftreten der Erkrankung innerhalb der folgenden Woche sicher ausschließt (negativer Vorhersagewert: 99,3 %).

Eine Prävention der Präeklampsie bei Schwangeren mit Risikofaktoren oder einem erhöhten Präeklampsierisiko im First-Trimester-Screening besteht in der Einnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS):

Beginn: vor der 16. SSW

Dosierung: 150 mg/Tag

In einer aktuellen Arbeit von 2017 verglich die Arbeitsgruppe von Rolnik et al. (2017a, b) in einer doppelt-blind randomisierten Multicenterstudie an 1776 Schwangeren mit erhöhtem Risiko für das Auftreten einer Präeklampsie die Auswirkung der prophylaktischen Gabe von Aspirin mit einem Placebo bei Schwangeren mit hohem Präeklampsierisiko in Bezug auf das Auftreten einer Präeklampsie vor dem Entbindungstermin. Die Schwangeren erhielten ab der 11.–14. SSW je nach Gruppenzugehörigkeit 150 mg Aspirin oder ein Placebo. Dabei fanden sie eine deutliche Erniedrigung des Auftretens einer Präeklampsie in der Gruppe, die ab der 13. SSW eine Präventivgabe von Aspirin erhielt!

In einem weiteren Artikel der Arbeitsgruppe von Rolnik et al. (2017a, b) wurden die Ergebnisse der ASPRE-Studie veröffentlicht. Dabei ergab sich eine Reduktion der Präeklampsiehäufigkeit vor der 34. SSW von 80 % und vor der 37. SSW von 63 % in der Gruppe

der Schwangeren, die vor der 16. SSW bis zur 36. SSW 150 mg Aspirin pro Tag einnahmen!

Aufgrund dieser Ergebnisse empfiehlt sich eine prophylaktische ASS-Gabe mit einem Beginn vor der 17. SSW bis zur 34.–36. SSW.

Die ■ Tab. 9.3, modifiziert nach Trogstad et al. (2011), listet die anamnestischen Risikofaktoren auf.

■ Tab. 9.4, listet die schwangerschafts-assoziierten Risikofaktoren nach Duckitt und Harrington (2005) auf.

Nach vorausgegangener Präeklampsie tritt in 11,5–27 % (im Mittel: 14–18 %) erneut eine Präeklampsie auf. Nach vorausgegangener Gestationshypertonie tritt in der nachfolgenden Schwangerschaft in 16–47 % eine Gestationshypertonie auf!

Eine prophylaktische Gabe von Heparin, Magnesium, Selen, Vitamin D, Vitamin B₂ (Riboflavin), Kalzium oder von Fischöl ist nach aktueller Studienlage wenig effektiv, um das Auftreten einer Präeklampsie deutlich zu verringern!

9.4 Therapie

9.4.1 Indikationsstellung

Bei Patientinnen mit RR-Werten zwischen 140/90 und 160/90 besteht keine Indikation zu einer medikamentösen Blutdrucksenkung. Es werden folgende **präventive** Strategien vorgeschlagen:

- Körperliche Schonung (Arbeits- erleichterung, -befreiung; ggf. Bettruhe in Seitenlage),
- Alkohol- und Nikotinverzicht,
- entspanntes psychosoziales Umfeld,
- Blutdruckselbstmessung,
- Einsatz psychotherapeutischer Verfahren,
- Diät,
- Substitution mit Magnesium und Kochsalz (?).

Schwangere mit einer hypertensiven Erkrankung in der Schwangerschaft können **ambulant**

■ Tab. 9.3 Anamnestische Risikofaktoren	
Anamnestische Risikofaktoren	
	Relatives Risiko (RR)
Antiphospholipid-Syndrom	RR ~ 9
Z. n. Präeklampsie	RR ~ 7
Body-Mass-Index >30	RR ~ 3–5
Vorbestehender Diabetes mellitus	RR ~ 3,5
Familiäre Belastung	RR ~ 3
Vorbestehende Nierenerkrankung	RR ~ 3
Erstparität	RR ~ 2,5–3
Alter >40	RR ~ 2
Chronische Hypertonie	RR ↑
Mit 1 zusätzlichen Risikofaktor	RR 1,55
Mit 2 zusätzlichen Risikofaktoren	RR 3
RR diastol >110 mm Hg (<20 Wochen)	RR 3,2
Autoimmunerkrankungen	RR 7–9,7
Ethnizität (afroamerikanisch)	RR 2

■ Tab. 9.4 Schwangerschaftsassozierte Risikofaktoren	
	Relatives Risiko (RR)/Likelihood ratio (LR)
Bilaterales notching/erhöhter Widerstand der Aa. uterinae (>90. Perzentile, persistierend >24. SSW)	LR 3,4–6,5
Mehrlingsschwangerschaft	RR 3
IVF/Eizellspende	RR ↑
Gestationsdiabetes	
Hydrops fetalis, Trisomien, Blasenmole	

behandelt werden, nachdem die medikamentöse Blutdruckeinstellung stationär erfolgt ist, wenn die folgenden Voraussetzungen bestehen:

- Blutdruckwerte <160/100 mm Hg,
- ambulante 24-h-Blutdruckmessung,
- 2–3 RR-Kontrollen pro Woche,
- keine Proteinurie,
- keine zentralen Symptome,

- unauffälliges CTG (1–2×/Woche) und unauffällige Dopplersonografie,
 - Laborparameter im Normbereich (1×/Woche).
- In der allgemeinen Praxis sollten Schwangeren mit leichten Verlaufsformen körperliche Schonung (häufigere Ruhepausen) und das

Ausschalten von Stressfaktoren (Arbeitsunfähigkeit) empfohlen werden.

Die Patientinnen sollten **stationär** eingewiesen und behandelt werden, wenn folgende Veränderungen eingetreten sind:

- Hypertonie höher als 160 mm Hg systolisch bzw. höher als 100 mm Hg diastolisch,
- Hypertonie höher als 140/90 mm Hg und Proteinurie >0,3 g/l,
- Proteinurie und rasche Gewichtszunahme mehr als 1 kg/Woche,
- Hinweise für eine fetale Gefährdung (pathologisches CTG und Dopplersonografie),
- Prodromalsymptome unabhängig vom Schweregrad der Hypertonie/Proteinurie,
- zentrale Symptome: **Cave:** Eklampsie; Oberbauchschmerzen: **Cave:** HELLP-Syndrom

i Alle Konsensusgruppen (USA, Kanada, Australien, Deutschland) bestehen übereinstimmend darauf, dass ein diastolischer Blutdruck >110 mm Hg unter stationären Bedingungen gesenkt werden muss. Die Senkung der Hypertonie allein stellt allerdings keine kurative Maßnahme dar, da die Erkrankung sich auch unter antihypertensiver Behandlung verschlechtern kann.

Unabhängig von der Ätiologie der Präeklampsie sollte bei Blutdruckwerten >170 mm Hg oder >110 mm Hg diastolisch eine intravenöse antihypertensive Behandlung zur Prävention mütterlicher zerebrovaskulärer Komplikationen eingesetzt werden.

Phyllis August stellt in einer Übersicht 2009 nochmals klar, dass die Hauptindikation für eine antihypertensive Behandlung in der Vermeidung eines zerebralen Insultes liegt. Sie weist auf die Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Martin et al. (2005) hin, bei denen gerade bei jüngeren Patientinnen mit schwerer Präeklampsie zerebrale Insulte häufig auch

bei diastolischen Werten von weniger als 105 mm Hg aufgetreten waren. August weist weiterhin darauf hin, dass der Wert des systolischen Blutdrucks ein besserer Prädiktor für das Auftreten eines Schlaganfalls ist.

➤ Daraus ergibt sich eine Indikation zur antihypertensiven Behandlung ab Blutdruckwerten von 150/100 mm Hg!

9.4.1.1 Indikationen zur Entbindung und geburtshilfliches Vorgehen

➤ Grundsätzlich sollte bei Patientinnen mit Präeklampsie <32 SSW ein konservatives Vorgehen angestrebt werden.

Bei folgenden mütterlichen Indikationen sollte möglichst rasch eine **Sectio** durchgeführt werden:

- nach Auftreten eines eklamptischen Anfalls,
- bei schwerer therapierefraktärer Präeklampsie,
- bei drohender Eklampsie mit persistierenden neurologischen Symptomen,
- bei Abruptioplacentae, zerebraler Blutung, Leberhämatom.

Ziel der Behandlung vor der 35. SSW ist die Durchführung der Lungenreifung mit Celes-tan, die nach 48 h abgeschlossen ist.

9.4.2 Therapieziele

Die Behandlung des hohen Blutdrucks in der Schwangerschaft dient dazu, einerseits die mit der Hypertonie verbundenen mütterlichen Komplikationen wie zerebraler Insult, Linksherzinsuffizienz und Nierenversagen zu reduzieren und andererseits dadurch eine Verlängerung der Schwangerschaft zu erreichen. Mit der Verlängerung der Schwangerschaft werden die durch eine Frühgeburt bedingten kindlichen Komplikationen verringert.

Ziele einer medikamentösen Therapie

- Stabilisierung der Mutter und des Kindes, bis eine Geburt erfolgreich eingeleitet werden kann
- Verhinderung einer Pfropfeklamisie mit schlechter fetaler Prognose

Von den meisten Autoren wird ein **Zildruck** zwischen 130 und 150 mm Hg systolisch und zwischen 80 und 100 mm Hg diastolisch angegeben.

9.4.3 Nichtmedikamentöse Therapie

9.4.3.1 Bettruhe

Bettruhe wird vielfach angeordnet unter der Vorstellung, dass sie folgende Ziele erreichen kann:

- Mobilisierung von interstitieller Flüssigkeit (Ödeme) in den intravasalen Raum,
- Senkung der Aktivität des Sympathikus,
- Supprimierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS),
- Reduktion des hypoxischen Stimulus für die Produktion der „fms-like“ Tyrosinkinase (sFlt).

i Diese pathophysiologischen Überlegungen und eine sich daraus ableitende Evidenz für eine positive Auswirkung von Bettruhe auf den weiteren Verlauf der Schwangerschaft bei Patientinnen mit leichten Formen der Gestationshypertonie konnte jedoch in 3 prospektiv randomisierten Studien nicht bestätigt werden. In einem Cochrane Review, das 4 kleine Untersuchungen mit insgesamt 449 Schwangeren einschloss, fand sich keine Verbesserung der Erkrankung in der Gruppe mit Hypertonie und Proteinurie. Bei Schwangeren mit einfacher Hypertonie ohne Proteinurie

konnte ein geringeres Auftreten einer schweren Hypertonie nach Einhalten von Bettruhe festgestellt werden (Meher et al. 2005).

Auch wenn der Wert der Einhaltung von Bettruhe in den vorliegenden 3 Studien mit kleinen Fallzahlen nicht bestätigt wurde, so besteht allgemein Einigkeit darüber, dass Patientinnen mit einer schweren Form der Gestationshypertonie zur weiteren Abklärung und Überwachung **stationär** aufgenommen werden sollen (► Abschn. 9.4.1).

9.4.3.2 Geburtshilfliches Management nach Aufnahme in die Klinik

Nach Aufnahme in die Klinik sollte die Patientin vor jeder Art von Hektik und Stress abgeschirmt werden.

Zu den notwendigen **Untersuchungen** gehören:

- kontinuierliche Blutdruckmessung,
- Kontrolle der Eigenreflexe,
- Kontrolle der Eiweißausscheidung im Urin,
- Laborkontrollen,
- CTG-/Ultraschall-Kontrollen.

9.4.3.3 Diät

Bei der essenziellen Hypertonie außerhalb der Schwangerschaft ist die Gewichtsreduktion eine sinnvolle begleitende Maßnahme.

i Bei Schwangeren mit Hypertonie besteht für die Empfehlung einer speziellen Diät bisher noch keine durch randomisierte Studien abgesicherte wissenschaftliche Erkenntnis.

Die Diskussion hierüber ist allerdings noch lange nicht abgeschlossen. Eine alleinige Diät zur Reduktion des Körpergewichtes in der Schwangerschaft hat aufgrund der sich dabei entwickelnden Ketonämie für den Feten schädliche Auswirkungen. Einige Studien ergaben einen Mangel an Antioxidanzien wie

beispielsweise Vitamin C und E sowie Riboflavin. Das Ergebnis von prospektiven Studien über den präventiven Zusatz von Antioxidantien zur Senkung des Risikos für das Auftreten einer Präeklampsie steht noch aus.

9.4.3.4 Prophylaktische Magnesiumgabe

Obwohl der intravenöse Einsatz von Magnesium in der Behandlung von Patientinnen mit Eklampsie zur Beendigung des eklamptischen Anfalls und bei schwerer Präeklampsie zur Eklampsieprophylaxe einen festen Platz hat, ist ein protektiver Effekt von oraler Magnesiumgabe zur Vermeidung einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung noch nicht gesichert.

i In 2 großen Studien (Duley 1995; Heilmann 1998) konnte kein Nachweis für den Effekt einer prophylaktischen Magnesiumgabe erbracht werden.

9.4.3.5 Kochsalzrestriktion

In vielen Kliniken und Praxen wurde bisher analog zu den Empfehlungen für nicht-schwangere Patientinnen mit essenzieller Hypertonie eine Einschränkung der Kochsalzzufuhr in Form von Obst-Reis-Tagen empfohlen. Aber auch bei nicht-schwangeren normotensiven Patienten führt bereits eine kurzfristige Kochsalzrestriktion zu einem signifikanten Anstieg des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins. Eine weitere Studie ergab darüber hinaus einen Anstieg der Harnsäure und des Seruminsulins. Zusätzlich zu diesen Veränderungen fand sich in beiden Untersuchungen ein Anstieg der Blutviskosität (Hämoglobin und Hämatokrit erhöht) und damit eine Verschlechterung der Rheologie. Damit verschlechtern sich die ohnehin bei Präeklampsie bestehenden Veränderungen der Blutviskosität noch weiter, was zu einer Verschlechterung des Zustandes von Mutter und Fetus führt.

i Es besteht heute Evidenz dafür, dass eine Kochsalzrestriktion keinen Einfluss auf die Senkung des Risikos für eine Schwangerschaftshypertonie oder eine Präeklampsie hat.

Vielmehr erscheint heute eine zusätzliche Kochsalzaufnahme über die Zunahme des Plasmavolumens und die Verbesserung der Rheologie sinnvoll.

Von der Arbeitsgemeinschaft Gestose-Frauen e. V. wird empfohlen, täglich 1–4 Teelöffel Salz zusätzlich einzunehmen, um das Präeklampsierisiko zu senken. Diese Empfehlung beruht auf einer Studie von 1958, nach der die Verläufe der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie nach Kochsalzaufnahme milder waren.

9.4.4 Pharmakotherapie der Hypertonie in der Schwangerschaft

9.4.4.1 Zentrale α -Rezeptoren-Stimulanzien: z. B. Methyl-dopa (Presinol) bzw. Clonidin (Catapresan)

Beide Medikamente bewirken durch die Erregung zentraler α -Rezeptoren eine Verminderung des Sympathikotonus.

In der Schwangerschaft besteht für beide Substanzen kein erhöhtes Risiko für fetale Anomalien. Auch in Langzeitbeobachtungen ist kein Effekt auf das Kind beschrieben worden. In der Stillzeit ist Clonidin kontraindiziert, da in der Muttermilch die gleichen Konzentrationen wie im mütterlichen Serum gefunden werden (starke Lipophilie von Clonidin).

Dosierung

- Methyl-dopa: 3-mal 250 mg p.o. bis maximal 3 g Tagesdosis.
- Clonidin: zu Beginn: 0,075–0,3 mg p.o. bis maximal 0,6 mg (auf 2 Tagesdosen verteilt).

- i** Methyldopa ist das Mittel der 1. Wahl in der Behandlung der milden Hypertonie, da es das einzige Medikament ist, das über eine längere Zeit hinweg eingesetzt werden kann und bei dem eine vollständige Sicherheit für das Neugeborene und das Kleinkind gegeben ist.

9.4.4.2 α_1 -Rezeptoren-Antagonisten (zentral und peripher): Urapidil (Ebrantil®)

Der periphere Widerstand wird gesenkt. Der intrazerebrale Druck wird vermindert.

Kopfschmerzen treten deutlich seltener als unter Therapie mit Dihydralazin auf, eine Tachykardie fehlt völlig.

Ein erhöhtes Risiko für kindliche Anomalien besteht nicht.

Die antihypertensive Wirkung von Urapidil ist mit derjenigen von Dihydralazin zu vergleichen, bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit und Steuerbarkeit.

Dosierung Kontinuierliche, intravenöse Perfusion beginnend mit 6 mg/h bis maximal 24 mg/h. Initial kann eine Bolusinjektion mit 6,25–12,5 mg i.v. über 2 min erfolgen.

- i** In 2 unabhängig voneinander durchgeführten prospektiven klinischen Studien wurde die Wirksamkeit von Urapidil in der Senkung des hohen Blutdrucks beschrieben. Zudem traten im Vergleich mit Dihydralazin deutlich weniger mütterliche Nebenwirkungen auf. Bei 2 Neugeborenen in der Dihydralazingruppe bestand eine kindliche Asphyxie.

9.4.4.3 β -Rezeptoren-Blocker: z. B. Metoprolol (Beloc)

Die Blutdrucksenkung erfolgt über eine Blockade der β -Rezeptoren. Empfohlen werden β_1 -selektive Rezeptorenblocker.

Relative Kontraindikationen bestehen in Asthma bronchiale, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus.

Immer wieder finden sich Berichte über das Auftreten von Small-for-gestational-age (SGA)-Kindern unter einer Langzeitbehandlung mit β -Blockern.

- ! Cave**
Aufgrund negativer Auswirkungen auf die fetomaternale Hämodynamik sollte Atenolol in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden.

Dosierung Sie beträgt für den am häufigsten in der Schwangerschaft eingesetzten β -Blocker Metoprolol 50 mg (oral, in 2 Dosen) bis maximal 100 mg/Tag.

- i** Es gibt keine prospektive Vergleichsstudie zwischen Methyldopa und β -Rezeptorenblockern. Die Anwendung von β -Blockern galt lange als sicher, obwohl gerade unter einer längeren Anwendung von β -Blockern vermehrt das Auftreten einer intrauterinen Wachstumsrestriktion beobachtet werden konnte. Außerdem gibt es Hinweise, dass Frühgeborene mit „very-low birth weight“ (VLBW <1500 g), deren Mütter bei Vorliegen einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie oder Präeklampsie mit β -Blockern behandelt wurden, Nebenwirkungen dieser Behandlung aufwiesen.

9.4.4.4 Kalziumkanalblocker: z. B. Nifedipin (z. B. Adalat)

Über eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur und eine konsekutive Hemmung des intrazellulären Kalziumeinstromes wird der periphere Widerstand erniedrigt und somit der Blutdruck gesenkt.

Während in der Akutbehandlung die orale Gabe möglich ist, gilt die Dauerbehandlung in Deutschland in der Schwangerschaft nicht

als Mittel der 1. Wahl und ist im 1. Trimenon kontraindiziert. In einer Studie von Prevost et al. (1992) fanden sich im Nabelschnurblut 93 % der Plasmakonzentration der Mutter nach Gabe von Nifedipin wieder.

! Cave

Erfahrungen mit der Langzeitanwendung der oralen Medikation in Bezug auf die Auswirkungen auf Mutter und Kind liegen noch nicht vor. Kalziumkanalblocker sind deshalb für die Dauerbehandlung in Deutschland nicht zugelassen.

In einer Metaanalyse von Maggee et al. (2003) werden 8 prospektive Untersuchungen zitiert, in denen Nifedipin mit Dihydralazin in der Behandlung der mittelschweren bis schweren Hypertonie verglichen wird. Dabei werden von den meisten Autoren bei der Anwendung von Nifedipin weniger mütterliche Nebenwirkungen gesehen als bei den Schwangeren, die mit Dihydralazin behandelt wurden. Gleichwohl gibt es eine Heterogenität der Ergebnisse, und so beschreibt die Arbeitsgruppe von Fenakel et al. (1991), dass bei Schwangeren, die mit Nifedipin behandelt wurden, häufiger ein Hautexanthem aufgetreten sei. Außerdem hatten diese Autoren keine Unterschiede in den Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Visusveränderungen, Oberbauchschmerzen, Schwindelanfälle, Bronchospasmen) zwischen den beiden Behandlungsarmen (Nifedipin und Dihydralazin) beobachtet.

Dosierung Sie beträgt in der Akutbehandlung 5–10 mg sublingual. Maximale Tagesdosis 15–60 mg p.o.

In einer Übersichtsarbeit von Levin et al. (1994) wird der primäre Stellenwert von Methyldopa auch im Vergleich zu Kalziumkanalblockern bestätigt.

9.4.4.5 Vasodilatoren: Dihydralazin (Nepresol®)

Dihydralazin ist das älteste in der Schwangerschaft eingesetzte Antihypertensivum. Es bewirkt direkt an der Gefäßwand eine Vasodilatation und benötigt für seine Wirkung ein intaktes Endothelium.

Unter den Nebenwirkungen ist besonders die mütterliche Tachykardie aufgrund der Stimulation des Sympathikus für die Patientinnen belastend. Durch die Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kommt es zu einer Flüssigkeitsretention und damit Verstärkung der ohnehin bei Präeklampsie bestehenden Ödemneigung.

! Cave

In zahlreichen Untersuchungen wurde darauf hingewiesen, dass es infolge der individuell verschiedenen Metabolisierung immer wieder zu anhaltenden Blutdruckabfällen kommt, die zu pathologischen CTG-Veränderungen führen.

Dosierung Bolusinjektion: 5 mg i.v.; Perfusorspritze mit 50 ml NaCl 0,9 %. Dosierung in Abhängigkeit des Blutdruckwertes. Beginn meist mit 4,5 mg/h bis maximal 100 mg.

Klinische Anwendung

Nach einer Umfrage von Heilmann, Wacker und Rath (2004) war zum Zeitpunkt der Umfrage in Deutschland Dihydralazin bei schwerer Hypertonie in der Schwangerschaft das immer noch am meisten verwendete Antihypertensivum. Diese auf der persönlichen Erfahrung Einzelner oder der Meinung von Experten beruhende Entscheidung für Dihydralazin widerspricht den Ergebnissen zahlreicher Vergleichsstudien und der großen Metaanalyse von Maggee et al.

(2003), in denen sich große Nachteile von Dihydralazin hinsichtlich der mütterlichen Nebenwirkungen (Tachykardie, Schwindelanfälle, Kopfschmerzen, Oligurie etc.) und des fetalen Outcome zeigten. Aufgrund der sich aus den vorliegenden Studien ergebenden Vorteile von Nifedipin und Labetalol/Urapiidil gegenüber Dihydralazin schließt die Autorengruppe von Maggee et al., dass Dihydralazin nicht mehr länger Mittel der 1. Wahl in der Behandlung der schweren Hypertonie ist. Innerhalb der deutschen Gruppe, die die aktuelle Leitlinie zur Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen erstellte, besteht genereller Konsens, dass eine antihypertensive Therapie aus mütterlicher Indikation bei Blutdruckwerten $>170/110$ mm Hg erforderlich ist (Duley et al. 2006). Das jüngste Cochrane Review wie auch eine kurz danach erschienene Metaanalyse zeigten keine klaren Vorteile für eine Substanz (Duley und Henderson-Smart 2002; Maggee et al. 2003). Aufgrund der Metaanalyse von Maggee et al. ist jedoch Dihydralazin nicht mehr Mittel der 1. Wahl. Somit können in Deutschland die in Deutschland erhältlichen Medikamente Nifedipin, Urapiidil und Dihydralazin ohne eindeutige Präferenz zur Behandlung der schweren Hypertonie in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Dabei ist allerdings der „off-label use“ von Nifedipin und Urapiidil zu beachten. Eine 2006 publizierte deutsche Multicenterstudie zum Vergleich von Dihydralazin und Urapiidil, übrigens die bisher einzige Multicenterstudie zum Einsatz von Antihypertensiva bei schwerer Hypertonie in der Schwangerschaft, erbrachte bei den Patientinnen aller beteiligten 7 Kliniken einen Vorteil von Urapiidil gegenüber Dihydralazin hinsichtlich geringerer mütterlicher Nebenwirkungen (Wacker et al. 2006).

In der neuesten Version der Leitlinie der DGGG zur Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen werden bei Vorliegen einer schweren Hypertonie in der Schwangerschaft die folgenden Medikamente in der Akuttherapie empfohlen:

Medikament		Dosierungsschema	Wirkeintritt
Urapiidil	i.v.	Initial 6,25 mg (langsam, 2 min.) Danach 3–24 mg/h (mit NaCl-Perfusor)	3–5 min
Labetalol (Österreich)	i.v.	Initial 50 mg i.v. (langsam, 1–3 min) Evtl. Wiederholung nach 30 min Perfusor: 120 mg/h	Sofort
Dihydralazin	i.v.	Initial 5 mg (über 2 min) Danach 2–20 mg/h (über Perfusor) Oder 5 mg alle 20 min	3–5 min
Bei Lungenödem/Herzinsuffizienz			
Furosemid	i.v.	10–20 mg Ggf. Wiederholung mit erhöhter Dosis Zuvor 500 ml Volumengabe	
Nitroglyzerin	sl/i.v.	0,4–0,8 mg sublingual Dann 2–10 ml/ i.v. (50 mg/50 ml)	
Antikonvulsive Therapie			
Magnesiumsulfat (Antidot)	i.v.	Initial 4–6 g (in 50 ml) in 15–20 min (als Kurzinfusion oder über Perfusor)	
Kalziumgluconat 1 g	i.v.	Erhaltungsdosis: 1–2 g/h	

Hinsichtlich der Problematik von Präeklampsie und Evidencebased Medicine (EbM) sei auf unseren Übersichtsartikel verwiesen (Wacker et al. 2005).

9.4.4.6 Diuretika

Diuretika sind für die Behandlung der Hypertonie in der Schwangerschaft nicht indiziert. Eine Indikation gibt es lediglich bei kardialen Ödemen und beim Lungenödem. Im 2. und 3. Trimenon kann es bei Langzeitanwendung zur Verminderung des Plasma- und Herzminutenvolumens kommen, mit konsekutiver uteroplazentarer Minderperfusion.

9 9.4.5 Pharmakotherapie der schweren Präeklampsie mit Antikonvulsiva

Bei Vorliegen einer schweren Präeklampsie mit Hypertonie, Proteinurie oder Prodromalsymptomen (zentrale Symptome) ist eine intravenöse antikonvulsive Therapie indiziert.

9.4.5.1 Magnesiumsulfat

Der Mechanismus der Magnesiumwirkung ist z. T. unbekannt. Bei der Verhinderung der eklampthischen Anfälle kann eine direkte Wirkung auf die Blutgefäße einschließlich der Freisetzung von Prostazyklin eine Rolle spielen. Andererseits wird die Thrombozytenaggregation gehemmt und die Freisetzung von freien Sauerstoffradikalen vermindert.

Folgende **Nebenwirkungen** sind unter einer intravenösen Therapie mit Magnesiumsulfat zu beachten: Atemdepression, Herzrhythmusstörung, Herz- und Atemstillstand. Diese Nebenwirkungen können durch die gleichzeitige Gabe von Kalziumantagonisten verstärkt werden.

Neben der Messung der Magnesiumkonzentration im Serum (Serumspiegel: 1,3–4 mmol/l; therapeutischer Spiegel:

4–8 mmol/l) sind während der intravenösen Therapie mit Magnesiumsulfat folgende Parameter von Bedeutung:

- Kontrollen des Reflexstatus (besonders Bizepssehnenreflex),
- Urinausscheidung (mindestens 100 ml in 4 h per Dauerkatheter),
- Atemfrequenz (sollte 12/min nicht unterschreiten) und
- EKG-Monitoring.

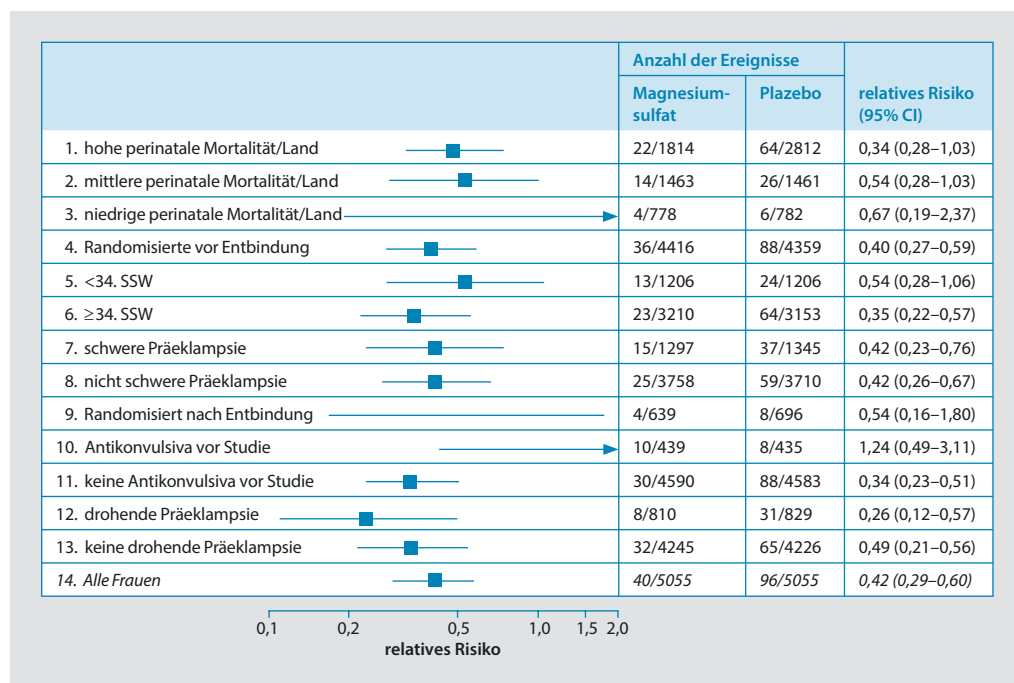
Kalzium sollte zur eventuellen sofortigen i.v.-Injektion als Antidot bereitliegen (1 Amp. = 10 ml Kalziumglukonat 10 % langsam i.v. über 3 min).

Dosierung Bei schwerer Präeklampsie und/oder eklampthischem Anfall Beginn mit 4 g Magnesiumsulfat, appliziert in verdünnter Form über 15–20 min mittels Perfusor oder Kurzinfusion (50 %iges Mg-5-Sulfat Amp. = 5 g/10 ml, davon 8 ml mit 32 ml NaCl über 20 min injizieren).

Danach kontinuierliche intravenöse Erhaltungsdosis mit 1–2 g/h.

i Aufgrund der Kontroverse um das beste Antikonvulsivum und der unterschiedlichen klinischen Praxis in Europa, USA und Australien wurden die 3 am häufigsten eingesetzten Antikonvulsiva Magnesiumsulfat, Diazepam und Diphenylhydantoin miteinander in mehreren großen Studien verglichen. Das Ergebnis der größten Studie (Magpie-Studie) wurde im Juni 2002 in der Zeitschrift Lancet veröffentlicht (Magpie Trial Collaborative Group 2002). Sowohl im Vergleich mit einem Placebo als auch im direkten Vergleich mit Diazepam und Diphenylhydantoin konnte mit Magnesiumsulfat die Häufigkeit eklampthischer Anfälle deutlich gesenkt werden.

Um diese deutlichen Vorteile von Magnesiumsulfat darzustellen, sei an dieser Stelle exemplarisch der Forrest Plot aus den



■ **Abb. 9.1** Vergleich zwischen Magnesiumsulfat und Plazebo bei schwerer Präeklampsie; Ergebnisse der Magpie-Studie. (Mod. nach Wacker et al. 2005; Magpie Trial Collaborative Group 2002)

Originalarbeiten wiedergegeben (■ Abb. 9.1). Er zeigt den Vergleich zwischen Magnesiumsulfat und Plazebo bei schwerer Präeklampsie. Therapieziel war, einen eklamptischen Anfall durch prophylaktische Magnesiumsulfatgabe zu verhindern.

Aus den vorliegenden Studien ergibt sich ein eindeutiger Vorteil für Magnesiumsulfat bei Patientinnen mit Eklampsie und schwerer Präeklampsie.

9.4.5.2 Diazepam (Valium)

Diazepam gehört zur Gruppe der Tranquilizer.

Folgende **Nebenwirkungen** treten unter einer Behandlung mit Diazepam auf: Müdigkeit, Verwirrtheit, Sehstörungen, anterograde Amnesie.

! Cave

Beim Neugeborenen ist eine anhaltende Atemdepression mit häufig nachfolgender Notwendigkeit einer Intubation zu beachten.

Dosierung Initial 10 mg i.v. über 2 min (evtl. wiederholt); dann Perfusor (0,9 % NaCl-Lösung); 40 mg/24 h, danach 20 mg/24 h.

9.4.5.3 Diphenylhydantoin (Phenydan, Epanutin)

Diphenylhydantoin wirkt zentral sedierend, wobei als unerwünschte Wirkung Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzstillstand auftreten können. Es wird deshalb in Deutschland kaum eingesetzt.

Dosierung 1 g i.v. unter EKG-Monitoring langsam infundieren, danach 100 mg alle 6 h.

Medikamente und Dosierung bei schwerer Präeklampsie

■ Magnesiumsulfat

- 4 g über 15–20 min i.v.
- Erhaltungsdosis: 1–2 g/h bis 48 h post partum

■ Urapidil

- Bolus: 6,25–12,5 mg über 2 min i.v.
- Perfusorgesteuerte Dauerapplikation 6–24 mg/h (große therapeutische Breite; höhere Dosierung entsprechend dem Ansprechen des mütterlichen Blutdrucks möglich)

■ Dihydralazin

- 5 mg alle 20 min i.v.
- Erhaltungsdosis: perfusorgesteuerte Dauerapplikation 2–20 mg/h

9.5 Indikation zur Entbindung/ Geburt

Trotz zahlreicher Untersuchungen zur Pathophysiologie der Präeklampsie besteht nach wie vor in der Beendigung der Schwangerschaft die einzige kausale Therapie. Eine Verlängerung der Schwangerschaft ist nur vor der abgeschlossenen 37. SSW sinnvoll, um eine eventuelle Frühgeburtlichkeit des Neugeborenen und die sich daraus potenziell ergebenden Risiken und Komplikationen für das Kind zu vermeiden.

Nach der vollendeten 34. SSW soll jede Schwangere mit schwerer Präeklampsie möglichst bald, nach Stabilisierung der Mutter und Abschätzen der fetalen Risiken, entbunden werden.

Nach Schlembach und anderen Autoren gilt dies auch bei Vorliegen einer schweren Wachstumsretardierung <5. Perzentile und gleichzeitig pathologischer fetaler oder fetopla-

zentarer Perfusion wie einem Zero- oder Reversal Flow in der A. umbilicalis (Schlembach 2012).

Nach Magann und Hashimoto scheint jedoch die Bedeutung der Fruchtwassermenge bei Patientinnen mit schwerer Präeklampsie im Gegensatz zum alleinigen Vorliegen einer IUGR hinsichtlich des Einflusses auf den Schwangerschaftsausgang geringer zu sein (Magann 1999).

9.6 Zusammenfassung und Empfehlungen

■ Epidemiologie

- Hochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft treten bei 8–10 % der Schwangerschaften in Deutschland auf. In Entwicklungsländern beträgt die Inzidenz z. T. bis zu 20 %.
- Die Hypertonie in der Schwangerschaft und die damit verbundenen Komplikationen stehen an 2. bzw. 3. Stelle der mütterlichen Morbidität und Mortalität weltweit.

■ Klinik

- Die Einteilung erfolgt nach klinischen Kriterien (Höhe des Blutdrucks und Begleitsymptomatik), dem Auftreten einer Proteinurie und bei Vorliegen eines HELLP-Syndroms nach biochemischen Labordaten (Leberenzyme, LDH, Thrombozyten). Oberbauchbeschwerden können auf ein HELLP-Syndrom hinweisen.

■ Diagnose und Therapie

- Leichte Formen der Gestationshypertonie (Blutdruckwerte zwischen 140 und 160 mm Hg systolisch/90–100 mm Hg diastolisch) ohne Proteinurie (d. h. <300 mg Eiweiß/l im 24-h-Urin) können ambulant unter engmaschiger Kontrolle behandelt werden.
- Bei Blutdruckwerten von >160 mm Hg systolisch und >100 mm Hg diastolisch müssen die Patientinnen stationär eingewiesen werden.

■ Tab. 9.5 Empfehlungen zu schwangerschaftsassoziierter Hypertonie und Präeklampsie

	Art der Empfehlung	Level of Evidenz (LOE)	Literatur
Prädiktion	sFLT1 und PLGF	I	Brown et al. (2001)
Therapie	Magnesiumsulfat	Ia	Magpie Trial Collaborative Group (2002)
	Antihypertensiva	Ib	Maggee et al. (2003)
	Hämodilution	III	Heilmann et al. (2004)
Entbindungsmodus	Vorzeitige Entbindung	Ia	August (2009)
Prävention	Low-dose-Aspirin	Ia	Rolnik et al. (2017a, b)

- Die Behandlung der Präeklampsie besteht in einer schonenden Blutdrucksenkung und einer Eklampsieprophylaxe mit Magnesiumsulfat. Einzelne kleine Studien zeigen einen günstigen Einfluss einer Hämodilution.
- Während der Behandlung ist der Zustand des Feten engmaschig bzw. kontinuierlich zu kontrollieren. Eine Lungenreifung ist vor der abgeschlossenen 34. SSW durchzuführen.

■ Prävention

- Durch eine prophylaktische Gabe von Aspirin in einer Dosierung von 150 mg/Tag ab der 14. SSW kann die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Präeklampsie bei Schwangeren mit einem erhöhten Präeklampsie-Risiko deutlich reduziert werden.
- Zurzeit wird auf eine ausreichende, vitaminreiche Ernährung zur Prävention der Präeklampsie hingewiesen.

■ Level of Evidence der Empfehlungen

Die Empfehlungen sind in ■ Tab. 9.5 dargestellt.

Literatur

- August P (2009) Management of hypertension in pregnancy. ► www.uptodate.com
- Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM (2001) The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of

- pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 20(1):IX–XIV
- Duckitt K, Harrington D (2005) Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 330(7491):565
- Duley L (1995) Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *The Eclampsia Trial Collaborative Group. Lancet* 345:1455–1463
- Duley L, Henderson-Smart D (2002) Drugs for rapid treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD001449
- Duley L, Meher S, Abalos E (2006) Management of pre-eclampsia. *BMJ* 332:463–468
- Fenakel K, Fenakel G, Appelman Z, Lurie S, Katz Z, Shoham Z (1991) Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. *ObstetGynecol* 77:331–337
- Heilmann L, Rath W, Wacker J (1998) Diagnostik, Therapie und geburtshilfliches Vorgehen bei schweren hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen. *Frauenarzt* 39:1706–1716
- Heilmann L, Wacker J, Rath W (2004) Die Diagnostik und Therapie des Schwangerschaftshochdruckes in Deutschland: Ergebnisse einer Umfrage an deutschen Frauenkliniken. *Geburtsh Frauenheilkd* 64:589–599
- Levin AC, Doering PL, Hutton RC (1994) Use of Nifedipine in the hypertensive disease of pregnancy. *Ann Pharmacol* 28:1371–1378
- Magann EF, Chauhan SP, Kinsella MJ, McNamara MF et al (1999) Antenatal testing among 1001 patients at high risk: the role of ultrasonographic estimate of amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol* 41(4):349–353
- Maggee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, Dadelszen P (2003) Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 327:955–965
- Magpie Trial Collaborative Group (2002) Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from

- magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 359:1877–1890
- Martin JN, Thigpen BD, Moore RC et al (2005) Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 105:246
- Meher S, Abalos E, Carroli G (2005) Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD003514
- National High Blood Pressure Education Program (1990) Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 163:1689–1712
- O’Gorman N, Nicolaides KH, Poon LC (2016) The use of ultrasound and other markers for early detection of preeclampsia. *Womens Health (Lond)* 12(2):199–207
- Prevost RR, Akl SA, Whybrew WD, Sibai BM (1992) Oral nifedipine pharmacokinetics in pregnancy-induced hypertension. *Pharmacotherapy* 12:174–177
- Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de PacoMatallana C. et al (2017a) Aspirin versus Placebo in Pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 377(7):613–622
- Rolnik DL, Wright D, Poon LC, Syngelaki A, O’Gorman N et al (2017b) ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 50(4):492–495
- Schlembach D (2012) Intrauterine Wachstumsrestriktion – Diagnostik und Management. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 72(5):373–375
- Trogstad L, Magnus P, Stoltenberg C (2011) Pre-eclampsia: risk factors and causal models. *Best Pract Clin Obstet Gynaecol* 25(3):329–342
- Wacker J, Schild R, Homuth V (2005) Präeklampsie und Evidence based Medicine (EbM). *Geburtsh Frauenheilkd* 65:530–533
- Wacker JR, Wagner BK, Briese V, Schauff B, Heilmann L, Bartz C, Hopp H (2006) Antihypertensive therapy in patients with pre-eclampsia: A prospective randomised multicentre study comparing dihydralazine with urapidil. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 127:160–165
- Australian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (1993) Management of hypertension in pregnancy: executive summary. *Med J Austr* 158:700–702
- Brown MA, Mangos G, Davis G, Homer C (2005) The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *BJOG* 112(5):601–606
- Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S et al (2010) Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 116(2 Pt 1):402–414
- Dubois D, Petitcolas J, Temperville B (1982) Treatment of hypertension in pregnancy with beta-adrenoceptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 13:3375–3379
- Hashimoto K, Kasdaglis T, Jain S et al (2013) Isolated low-normal amniotic fluid volume in the early third trimester: association with adverse perinatal outcome. *J. Perina Med* 41(4):349–353
- Hermer M, von Bruchhausen V (1988) Clonidin bei Hypertonie in der Schwangerschaft. *GeburtsFrauenheilkd* 48:904
- Howarth GR, Seris A, Venter C, Pattinson RC (1997) A randomized controlled pilot study comparing urapidil to dihydralazine in the management of severe hypertension in pregnancy. *Hypertension Pregn* 16:213–221
- Kaaja R, Hiilemaa V, Holma K, Jarvenpaa AL (1992) Maternal antihypertensive therapy with beta-blockers associated with poor outcome in very-low birthweight infants. *Int J GynecolObstet* 38:195–199
- Kehl S, Dotsch J, Hecher K, Schlembach D et al (2017) Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No 015/080; October 2016. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 77(11):1157–73
- Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers P (2018) Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multi-centre randomised controlled trial. *Br J ObstetGynaecol* 105:430–434 (Erstveröffentlichung 1998)
- Kyle PM, Redman CWG (1992) Comparative risk-benefit assessment of drugs used in the management of hypertension in pregnancy. *Drug Saf* 7:223–234
- AWMF Leitlinie zur Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen 2018
- Leveno KJ, Cunningham FG (1999) Management of preeclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (Hrsg) *Hypertension in pregnancy*. Appleton & Lange, Stanford, S 543–580
- Mabie WC (1999) Management of acute severe hypertension and encephalopathy. *Clin Obstet Gynecol* 42:519–531

Weiterführende Literatur

- American College of Obstetricians and Gynecology (ACOG) (1996) Hypertension in pregnancy. Technical Bulletin No. 219. *Int J GynecolObstet* 53:175–183
- Anonymous (1994) CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Clasp (Collaboration Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaboration Group. Lancet* 343:619–629

- Millar JA (1988) Salt and pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 27:514
- Report of the Canadian Society Consensus Conference (1997) *CMAJ* 157:715–725; 907–919; 1245–1254
- Robinson M (1958) Salt in pregnancy. *Lancet* 1:178–181
- Ruppert M, Diehl K, Kolloch R et al. (1991) Short-term dietary sodium restriction increase serum lipids and insulin in salt-sensitive and salt-resistant normotensive adults. *Klin Wochenschr* 69(25):51–57
- Seabe SJ, Moodley J, Becker P (1989) Nifedipine in acute hypertensive emergencies in pregnancy. *SAMJ* 76:248–250
- Sibai BM (1996) Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 335:257–265
- Sibai BM, Abdella TN, Anderson GD (1983) Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 61:571–576
- Sibai BM, Villar MA, Bray E (1989) Magnesium supplementation during pregnancy: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 161:115–119
- Spätling L, Spätling G (1988) Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study. *Br J ObstetGynaecol* 95:120–125
- The Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013; 34 (28): 215–219.
- van der Maten GD, van Raaij JMA, Visman L et al (1997) Low sodium diet in pregnancy: effects on blood pressure and maternal nutritional status. *Br J Nutrit* 77:703–720
- Vink GJ, Moodley J, Philpott RH (1980) Effect of dihydralazine on the fetus in the treatment of maternal hypertension. *Obstet Gynecol* 55:519–522
- Wacker J, Werner P, Walter-Sack I, Bastert G (1998) Treatment of hypertension in patients with pre-eclampsia: a prospective parallel-group study comparing dihydralazine with urapidil. *Nephrol Dial Transplant* 13:318–325
- Wacker J, Werner P, Schulz M, Henschel B, Bastert G (1999) Aktuelle Aspekte in der antihypertensiven Therapie bei Schwangeren mit Präeklampsie. *Zentralbl Gynäkol* 121:631–636
- Wacker J, Frühauf J, Schulz M, Chiwora FM, Bastert G (2000) Riboflavin deficiency and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 96:38–44
- Weder AB, Egan BM (1991) Potential deleterious impact of dietary salt restriction on cardiovascular risk factors. *Klin Wochenschr* 25:45–50
- Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolai-des KH (2008) Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening: prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler-imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31(3):310–313
- Zeisler, H, Llurba E, Chantraine F et al (2016) Predictive Value of the sFlt-1/PlGF Ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 374(1):13–22. N e



HELLP-Syndrom

Jürgen Wacker

- 10.1 Definition, Häufigkeit – 138
- 10.2 Pathophysiologie – 138
- 10.3 Klinik und Differenzialdiagnose – 139
- 10.4 Labordiagnostik – 140
- 10.5 Therapie – 141
- 10.6 Geburtshilfliches Management – 143
- Literatur – 144

10.1 Definition, Häufigkeit

Das HELLP-Syndrom stellt eine schwere Verlaufsform der Präeklampsie/Eklampsie dar. Die aktuelle Literatur beschreibt das HELLP-Syndrom als eine schwere Form der Präeklampsie mit Blutgerinnungsstörungen, obgleich in Vorträgen immer wieder auf die „Entität“ HELLP-Syndrom hingewiesen wird, in dessen Verlauf es zu Blutdruckerhöhungen kommen kann. Fred Kubli (1987, mündl. Mitteilung) wies bereits darauf hin, dass das (1982) von Weinstein eingeführte Akronym „HELLP“ den klinisch tätigen Geburtshelfern als Syndrom seit langem bekannt war.

Dieses Akronym, das in der Vergangenheit zu voreiligem Handeln und vielerorts auch zu Hektik im Kreißsaal führte, beschreibt lediglich die folgenden Laborparameter, **die Trias von Hämolyse, erhöhten Leberwerten und Thrombozytopenie als:**

- **H:** „hemolysis“ [nach Williams Obstetrics (Cunningham und Leveno 2005) eine mikroangiopathische, hämolytische Anämie],
- **EL:** „elevated liver enzymes“ (pathologische Erhöhung der Leberenzyme),
- **LP:** „low platelet count“ (Thrombozytopenie).

Als einziges klinisches Korrelat bei Vorliegen eines HELLP-Syndroms finden sich bei ca. 85–90 % der betroffenen Schwangeren Oberbauchschmerzen, sodass auch eine Schreibweise „HELLPP-Syndrom“ sinnvoll erscheint, um auf dieses Symptom hinzuweisen. Der Verdienst der Einführung des Begriffs „HELLP-Syndrom“ liegt darin begründet, dass die Vertreter anderer Fachdisziplinen wie Internisten und Chirurgen diese Erkrankung in die Differenzialdiagnose der Oberbauchschmerzen in der Schwangerschaft miteinbeziehen und deshalb vor Durchführung einer Gastroskopie oder Cholezystektomie die HELLP-spezifischen Laborparameter untersuchen.

Das HELLP-Syndrom tritt in 0,1–0,2 % aller Lebendgeburten auf. Im Gegensatz zur Präeklampsie sind keine jahreszeitlichen

Unterschiede bekannt, wohl aber ethnische Unterschiede. Bei Vorliegen einer Präeklampsie muss in 4–35 % der Fälle mit einem HELLP-Syndrom gerechnet werden. Nach Rath (1998) hat sich innerhalb von 10 Jahren das Verhältnis von Präeklampsie/Eklampsie zu HELLP-Syndrom von 5:1 auf 2:1 verändert. Auch die Qualität der Einweisungsdiagnosen hat sich deutlich verbessert. So kamen noch Ende der 1980er Jahre in Deutschland auf 1 korrekte Einweisungsdiagnose 10 Fehldiagnosen.

Das Wiederholungsrisiko für das Wiederauftreten eines HELLP-Syndroms nach dem Auftreten eines HELLP-Syndroms in der vorausgegangenen Schwangerschaft liegt nach Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Leeners und Neumaier-Wagner in Deutschland bei 12,8 %.

Laut BM Sibai besteht nach einer Eklampsie ein Wiederholungsrisiko in der nachfolgenden Schwangerschaft von 2–16 % und für eine Präeklampsie von 22–35 %.

10.2 Pathophysiologie

Bereits 1985 beschrieben Cunningham et al. das Vorhandensein von Sphärozyten und Retikulozyten im peripheren Blutaussstrich. Die Autoren führten diese Veränderungen der Erythrozyten und die dadurch bedingte Hämolyse auf eine Mikroangiopathie zurück, die durch Veränderungen der Endothelzellen, verstärkte Thrombozytenaggregationen und vermehrte Fibrinablagerungen bedingt ist. Nach Gamzu et al. (2001) führen die Veränderungen in der Membran der Erythrozyten bei Schwangeren mit HELLP-Syndrom zu einem Zustand einer pathologischen Hyperkoagulabilität.

Die Thrombozytopenie ist nach Harlow et al. (2002) Folge einer verstärkten Aktivität der Thrombozyten, einer vermehrten Thrombozytenaggregation und eines sich daraus ergebenden erhöhten Verbrauchs der Thrombozyten. Dies führt zu einer Zunahme des Thrombozytenvolumens und zu einer kürzeren

Lebensdauer der Thrombozyten. Als Folge dieser Veränderungen ist Thrombopoietin – ein Zytokin, das die Entstehung der Thrombozyten aus den Megakaryozyten stimuliert – nach Frolich et al. (1998) bei Schwangeren mit HELLP-Syndrom erhöht. Diese Veränderung erklärt die reaktive Thrombozytose wenige Tage nach Entbindung bei HELLP-Syndrom und das sich daraus ergebende Risiko für ein Auftreten einer Thrombose.

Rudolf Virchow beschrieb schon (1856) „periportale Blutungen in der Leber“ bei schweren Eklampsien mit fatalem Ausgang. Es ist unstrittig, dass die gefundenen Leberveränderungen und Hämatome typisch für das Vorliegen eines HELLP-Syndroms sind und dass nach Manas et al. (1985) und Rosen et al. (2003) diese klinisch nicht auffälligen Hämatome in der Leber häufiger als früher vermutet werden.

Wird diese Kaskade zwischen sich verstärkender Endotheldysfunktion und intravasaler Gerinnungsaktivierung mit nachfolgendem Thrombozytenverbrauch nicht durchbrochen, kann nach Rath innerhalb weniger Stunden eine klinisch manifeste disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) mit der Folge einer Verbrauchskoagulopathie und tödlichen Blutungskomplikationen sowie Multiorganversagen resultieren.

Mitglieder der Arbeitsgruppe um Isermann et al. fanden, dass der Thrombozytenaktivierung und der Generierung extrazellulärer Vesikel (EVs) eine zentrale Bedeutung zukommt. Thrombozyten und EVs verursachen eine thrombo-inflammatorische Reaktion in der Plazenta. Die durch EVs aktivierten Thrombozyten setzen den Botenstoff ATP frei, der in den Zellen der Plazenta (Trophoblasten) eine sterile Entzündung verursacht. Folgen dieser Entzündung ist nicht nur eine Schädigung der Plazenta und des Embryos, sondern auch eine Blutdruckerhöhung und Nierenschäden. Weiter berichten die Forscher um Shrey Kohli und Berend Isermann, dass im Tiermodell

spezifische pharmakologische Interventionen mit Aspirin oder den entzündungshemmenden Substanzen Anakinra, Apyrase oder purinergen Rezeptorantagonisten die mit Präeklampsie assoziierten Folgen verhindern.

10.3 Klinik und Differenzialdiagnose

Neben der Labordiagnostik ist der Oberbauchschmerz das Leitsymptom der Schwangeren mit HELLP-Syndrom. Claudia Girardi (2004) hat in ihrem Buch *Hellp – eine Albtraumnovelle oder ein Lehrbuch über ein Syndrom* eindrücklich auf die Folgen der Fehleinschätzung dieser Beschwerden in ihrem eigenen Fall hingewiesen.

Oberbauchschmerzen treten bei mehr als zwei Drittel der Patientinnen mit HELLP-Syndrom auf. Nach Sibai (1986) und Reubinoff u. Schenker (1991) besteht bei bis zu 20 % der Patientinnen mit HELLP-Syndrom keine Hypertonie und in bis zu 10 % keine Proteinurie. Es besteht somit die Gefahr, ein HELLP-Syndrom zu übersehen, wenn man bei Fehlen der präeklampsietypischen Symptome das richtungsweisende Symptom „rechtsseitige Oberbauchschmerzen“ falsch einschätzt. Außerdem besteht keine Korrelation zwischen der Schwere der Präeklampsie und der Höhe der HELLP-spezifischen Laborparameter.

In ■ Abb. 10.1 sind die häufigsten klinischen Symptome bei HELLP-Syndrom aufgeführt.

In Ergänzung zu Abb. 10.1 können gleichzeitig in unterschiedlicher Häufigkeit die folgenden klinischen Symptome auftreten:

- Proteinurie: 86–100 %
- Hypertonie: 82–88 %
- Rechtsseitiger Oberbauchschmerz/epigastrischer Schmerz: 40–90 %
- Übelkeit/Erbrechen: 29–84 %
- Kopfschmerzen: 33–61 %
- Visusstörungen: 10–20 %
- Ikterus: 5 %



■ **Abb. 10.1** Klinische Symptome bei HELLP-Syndrom. (Aus Wacker et al., Springer-Verlag 1994)

Differenzialdiagnose des HELLP-Syndroms

- Akute Schwangerschaftsfettleber
- Hyperemesis gravidarum
- Appendizitis
- Idiopathische Thrombozytopenie
- Diabetes insipidus
- Urolithiasis
- Gallensteinleiden
- Ulcus duodeni
- Gastroenteritis
- Pyelonephritis
- Systemischer Lupus erythematodes
- Hämolytisch-urämisches Syndrom
- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
- Hepatitis

10.4 Labordiagnostik

Das HELLP-Syndrom ist durch eine pathologische Konstellation einzelner Laborparameter definiert. ■ **Abb. 10.2** fasst die wichtigsten Laborveränderungen bei HELLP-Syndrom zusammen.

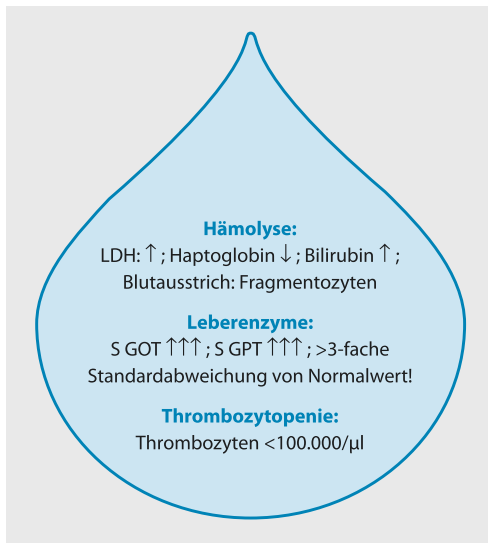
Rath (1998) wies darauf hin, dass normale Haptoglobinwerte trotz Hämolyse zu erwarten sind, wenn durch Vorliegen einer entzündlichen Erkrankung (z. B. Amnioninfektionssyndrom) die Synthese des Haptoglobins als „Akutphasenprotein“ gesteigert ist. Hackenberg et al. zeigten (1998), dass bei Schwangeren mit HELLP-Syndrom in 65 % der Fälle eine Erhöhung des CRP beobachtet wurde, die

Die folgende **Tab. 10.1** ist einem aktuellen Artikel von Tanja Groten (2018) entnommen und fasst die Diagnosekriterien der Differenzialdiagnosen hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen zusammen:

Nach Barton und Sibai (2004) gilt es, die in der Übersicht gelisteten Erkrankungen bei der Differenzialdiagnose des HELLP-Syndroms auszuschließen.

■ **Tab. 10.1** Klassifikationen des HELLP-Syndroms. (Nach Magann und Martin 1999)

Mississippi-Klassifikation	Tennessee-Klassifikation
Thrombozytopenie – Kategorie 1: <50.000/ μ l – Kategorie 2: >50.000 bis <100.000/ μ l – Kategorie 3: >100.000 bis <150.000/ μ l Hämolyse und Leberenzyme LDH >600 U/l GOT/GPT >40 IU/l	Komplettes HELLP-Syndrom: – Thrombozyten <100.000/ μ l – LDH >600 U/l – GPT >70 IU/l Inkomplettes HELLP-Syndrom: – 1 oder 2 der genannten pathologischen Laborwerte vorhanden



■ **Abb. 10.2** Laborveränderungen bei HELLP-Syndrom

mit dem Ausmaß der Thrombozytopenie korrelierte.

Magann und Martin (1999) veröffentlichten 2 verschiedenen Klassifikationen des HELLP-Syndroms (■ Tab. 10.1).

Nach Magann und Martin (1999) bestehen bei Vorliegen folgender pathologischer Veränderungen der Laborwerte erhebliche Gefahren für Mutter und Kind:

- Thrombozytenwerte <50.000/μl,
- LDH >1400 IU/l,
- GOT >150 IU/l,
- GPT >100 IU/l,
- Harnsäure >7,8 mg/dl,
- CPK >200 IU/l,
- Kreatinin >1,0.

10.5 Therapie

Da die Ätiologie des HELLP-Syndroms unklar und der Verlauf und die Schwere der Erkrankung nicht voraussehbar sind, gilt es Schaden von Mutter und Kind durch eine symptomatische Therapie abzuwenden. Nach Barton und Sibai (2004) müssen die folgenden

möglichen mütterlichen Komplikationen verhindert werden:

- Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC),
- vorzeitige Plazentalösung,
- Lungenödem,
- akutes Nierenversagen,
- subkapsuläres Leberhämatom,
- intrazerebrale Blutung,
- Hirnödem,
- Larynxödem.

Sibai bezifferte (1993) das Auftreten schwerer mütterlicher Komplikationen bei Vorliegen eines HELLP-Syndroms auf 46,6 % (n=442). Andererseits berichten Visser u. Wallenburg (1995) bei ihrer Studie zur Prolongation der Schwangerschaft über eine spontane Remissionsrate der klinischen Symptomatik und der Laborparameter bei Vorliegen eines HELLP-Syndroms in 43 % der Fälle. Aufgrund seiner Studie begründete Sibai ein aktives Vorgehen bei HELLP-Syndrom, während Wallenburg in seiner Rotterdamer Klinik ein expektatives Vorgehen unter intensivmedizinischer Überwachung durchführte.

Auch wenn ein kleiner Teil der Patientinnen mit HELLP-Syndrom keine erhöhten Blutdruckwerte aufweist, besteht bei 80–85 % der Patientinnen die Notwendigkeit einer antihypertensiven Behandlung, um eine erhöhte mütterliche Morbidität und Mortalität zu verhindern. Nach Magann u. Martin (1999) besteht die Indikation zur antihypertensiven Therapie bei Patientinnen mit HELLP-Syndrom bereits bei systolischen Blutdruckwerten >150 mm Hg. Der diastolische Blutdruck sollte zwischen 80 und 90 mm Hg liegen, um eine Aufrechterhaltung der uteroplazentaren Durchblutung zu gewährleisten.

Eklampsische Anfälle treten häufig im zeitlichen Zusammenhang mit einem HELLP-Syndrom auf (Magann und Martin 1999). Es sollten deshalb alle Patientinnen mit HELLP-Syndrom eine intravenöse Eklampsieprophylaxe mit Magnesiumsulfat erhalten.

Aufgrund der Ergebnisse des Magpie-Trials stellt Magnesiumsulfat das Mittel der 1. Wahl zur Prävention eklamptischer Anfälle bei Patientinnen mit Präeklampsie dar (Magpie Trial Collaboration Group 2002; ► Kap. 8). In den seltenen Fällen, bei denen Magnesiumsulfat kontraindiziert ist, z. B. bei Vorliegen einer Myasthenia gravis, ist Phenytoin das Mittel der Wahl. Die Anfangsdosierung für Phenytoin beträgt 15 mg/kg KG mit einer Injektionsgeschwindigkeit mit 40 mg/min unter kontinuierlicher Überwachung der Kreislaufparameter der Mutter. Die therapeutischen Plasmaspiegel liegen bei 10–20 µg/ml.

Die Kombination von Vasokonstriktion und einer Störung der Endothelzellen bei Patientinnen mit HELLP-Syndrom schränkt die Toleranz des Flüssigkeitshaushaltes der betroffenen Patientinnen gegenüber Mangel und Überangebot an Flüssigkeit ein. Vielfach werden Infusionen mit kolloidalen Lösungen empfohlen, ohne dass dazu bisher gesicherte Daten auf dem Boden großer, randomisierter Studien vorliegen, die auch von anderen Arbeitsgruppen bestätigt wurden. Es gilt aber die Flüssigkeitsbilanz der Patientinnen engmaschig zu überwachen, um eine Ausscheidung von mindestens 20 ml/h, besser zwischen 30 und 40 ml/h bei einer limitierten Flüssigkeitszufuhr von 150 ml/h aufrechtzuerhalten. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Überwachung des Flüssigkeitshaushalts mittels zentralen Venenkatheters nicht immer die Funktion und Leistung des linken Ventrikels widerspiegelt und somit ein Lungenödem erst spät erfasst wird. Die Anwendung eines Swan-Ganz-Katheters, wie in der Studie von Visser und Wallenburg (1995) praktiziert, bleibt ausschließlich Zentren und Hochrisikopatientinnen vorbehalten.

Ausgehend von der klinischen Beobachtung, dass unter einer Lungenreifung mit Betamethason bei Patientinnen mit HELLP-Syndrom eine Erhöhung der Thrombozytenzahl und eine Senkung der erhöhten Leberenzyme zu beobachten war, wurde in Studien die Frage untersucht, ob durch eine ante- oder postpartale Kortikoidgabe die Symptome des HELLP-Syndroms

vermindert werden und eine Verlängerung der Schwangerschaft dadurch möglich ist. Von einer Arbeitsgruppe wurden dabei die Kortikoid Prednisolon und Betamethason untersucht (Fischer und Wildt 1999).

Bei der antepartalen Kortikoidgabe ist ein transplazentarer Übergang in den Feten mit nachfolgender Lungenreifung erwünscht, allerdings ist dies bei Vorliegen eines HELLP-Syndroms durch eine gesteigerte Aktivität der in der Plazenta aktiven 11-β-OH-Dehydrogenase, die Prednisolon zu Prednison inaktiviert, nicht möglich. Daher seien an dieser Stelle die Studien berücksichtigt, die die Anwendung von β- oder Dexamethason untersuchen (Van Runnard Heimel et al. 2005). Magann et al. (1994) führten die erste, prospektive, randomisierte Studie mit insgesamt 25 Patientinnen mit HELLP-Syndrom durch. Die Patientinnen erhielten 10 mg Dexamethason in 12-stündigen Abständen. Die Patientinnen, die Dexamethason erhielten, wiesen höhere Thrombozytenzahlen, niedrigere Leberenzyme und eine verbesserte Urinausscheidung auf als die Patientinnen der Kontrollgruppe.

Diese positiven Ergebnisse konnten weitere Studien nicht oder nur teilweise bestätigen. Die aktuelle Datenlage wird in einer systematischen Übersichtsarbeit (Matchaba und Moodley 2006) untersucht. Dabei wurden 5 prospektive, randomisierte Studien mit insgesamt 170 Patientinnen einbezogen; 3 Studien untersuchten die antepartale und 2 Studien die postpartale Kortikoidgabe. Eine Studie verglich Dexamethason mit Betamethason.

i Aufgrund der vorliegenden Studien gibt es derzeit keine Hinweise, dass durch eine zusätzliche Kortikoidgabe bei HELLP-Syndrom die mütterliche und kindliche Morbiditäts- und Mortalitätsrate gesenkt werden konnte (Matchaba und Moodley 2006).

Allerdings fanden sich bei Schwangeren mit HELLP-Syndrom, die mit Dexamethason behandelt wurden, weniger häufig Oligurie,

niedrigere Blutdruckwerte (MAP), höhere Thrombozytenzahlen, eine höhere Urinausscheidung und niedrigere Werte der Leberenzyme. Es sei an dieser Stelle vermerkt, dass ein Systematic Review über 170 Patientinnen noch kein abschließendes Urteil über den Sinn einer Behandlung mit Kortikoiden abgeben kann. Weitere prospektive Studien mit mehr Patientinnen müssen durchgeführt werden, um die Wertigkeit der Kortikoide bei HELLP-Syndrom zu untersuchen. Bis dahin empfehlen neben Magann und Martin (1999) auch Barton und Sibai (2004) beim Management der Patientin mit HELLP-Syndrom auch die prophylaktische Gabe von 10 mg Dexamethason i. v. alle 12 h.

Nach Rath et al. entsprechen die Behandlung und die Indikationen zur Entbindung beim HELLP-Syndrom nach gegenwärtiger Auffassung denen der schweren Präeklampsie. Neben der obligaten Lungenreifung mit Betamethason vor der 34+0 SSW konnte in randomisierten Studien gezeigt werden, dass gering plazentagängige Glukokortikoide wie Prednisolon oder Dexamethason zu einer klinischen und biochemischen Remission des HELLP-Syndroms mit einer Prolongation der Schwangerschaft führen. Allerdings ist nach einer Cochrane-Analyse die Datenlage noch unzureichend.

Die Übersicht fasst modifiziert die Medikamente und Dosierungen zusammen, die von der AG Schwangerschaftshochdruck empfohlen werden (Rath 2002).

Medikamente und Dosierungen bei HELLP-Syndrom

- Immer prüfen, ob nicht eine sofortige Entbindung nötig ist!
- Stabilisierung des mütterlichen Zustandes und Durchführung der Lungenreifung mit Betamethason vor der abgeschlossenen 35. SSW!
- Antikonvulsive Therapie:

- Magnesiumsulfat i. v. 4 g über 15–20 min; Erhaltungsdosis: 1–2 g/h bis 48 h post partum!

— Antihypertensive Therapie:

- Nifedipin und Urapidil als Mittel der 1. Wahl
- Dihydralazin als Alternative
- Dosierungen:
 - Nifedipin: 5 mg s. l.
 - Urapidil: 6,25–12,5 mg als Bolus über 2 min; Erhaltungsdosis: 6–24 mg/h (Perfusor)
 - Dihydralazin: 5 mg i. v. alle 20 min

— Vorsichtige Volumengabe:

- 500–1000 ml kolloidale Lösung (HES 6 %) oder Ringer-Laktat (75 ml/h)

— Bei defizitärer Hämostase (z. B. Fibrinogen <120 mg%):

- Gefrierplasma (FFP), kein Heparin, so lange es blutet oder eine erhöhte Blutungsgefahr besteht

— Bei Lungenödem/Herzinsuffizienz:

- Furosemid

Aufgrund der Metaanalyse von Magee et al. (2003) und dem Ergebnis einer deutschen Multicenterstudie zur antihypertensiven Therapie bei Präeklampsie ist Dihydralazin im Gegensatz zu den Empfehlungen von 2002 nicht mehr Mittel der 1. Wahl in der Behandlung der schweren Hypertonie in der Schwangerschaft und beim HELLP-Syndrom.

10.6 Geburtshilfliches Management

Eine Verlängerung der Schwangerschaft ist nur bei Frühgeburtlichkeit vor der 32. SSW im Hinblick auf das Erreichen der Lungenreifung unter geburtshilflich-anästhesiologischer Intensivüberwachung angezeigt,

wenn der Zustand des Kindes und der Mutter stabil ist.

Situationen, in denen die Schwangerschaft beendet werden muss

- Bei Auftreten eines eklamptischen Anfalls
- Bei schwerer, therapierefraktärer Präeklampsie
- Bei Entwicklung einer DIC (u. a. progrediente Thrombozytopenie)
- Bei drohender Eklampsie (Hyperreflexie, persistierende neurologische Symptome)
- Bei Auftreten mütterlicher/kindlicher Komplikationen wie Abruptio placentae, zerebrale Blutungen, Leberhämatome, Verdacht auf Leberruptur
- Bei Verdacht auf drohende kindliche Aysphyxie (CTG, Dopplerbefunde, Oligohydramnion).

10

Literatur

- Barton JR, Sibai BN (2004) Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. Clin Perinatol 31:807–833
- Cunningham FG, Leveno K (2005) Williams obstetrics, 22. Aufl. McGraw-Hill, New York
- Cunningham FG, Lowe T, Guss S (1985) Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia. Am J Obstet Gynecol 153:358
- Fischer T, Wildt L (1999) Glukokortikoide und HELLP-Syndrom. Gynäkologe 32:783
- Frolich MA, Datta S, Corn SB (1998) Thrombopoietin in normal pregnancy and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 179:100
- Samzu R, Rotstein R, Fusman R (2001) Increased erythrocyte adhesiveness and aggregation in peripheral venous blood of women with pregnancy-induced hypertension. Obstet Gynecol 98:307
- Girardi C (2004) Hellp – eine Alptrauumnovelle oder ein Lehrbuch über ein Syndrom. Edition Vabene, Wien
- Hackenberg H, Rappe N, Wohlers S, Mayer-Wittkopf M, Schulz KD (1998) Wertigkeit des C-reaktiven Proteins (CRP) beim HELLP-Syndrom. Geburtsh Frauenheilkunde 58:508
- Harlow FH, Brown MA, Brighon TA (2002) Platelet activation in the hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 187:688
- Magann EF, Martin JN (1999) Twelve steps to optimal management of HELLP-syndrome. Clin Obstet Gynecol 42(3):532–550
- Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, jr Martin JN (1994) Antepartum corticosteroids disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). Am J Obstet Gynecol 171(4):1148–1153
- Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlson A, von Dadelszen P (2003) Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. BMJ 312:1–10
- Maggie Trial Collaboration Group (2002) Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Maggie Trial: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 359:1877–1890
- Manas KJ, Welsh JD, Rankin RA (1985) Hepatic hemorrhage without rupture in preeclampsia. N Engl J Med 312:426
- Matchaba P, Moodley J (2006) Corticoids for HELLP-syndrome in pregnancy. Cochrane Database 2:CD002076
- Rath W (1998) Das geburtshilfliche Vorgehen beim HELLP-Syndrom – eine aktuelle Kontroverse. Frauenarzt 39:79
- Rath W (2002) Das HELLP-Syndrom. In: Heilmann L, Rath W (Hrsg) Schwangerschaftshochdruck. Wissenschaftliche Verlagsanstalt, Stuttgart, S 236–255
- Reubinoff BE, Schenker JG (1991) HELLP-syndrome-a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count – complicating preeclampsia – eclampsia. Int J Gynecol Obstet 36:95
- Rosen SA, Merchant SH, Vanderjagt TJ (2003) Spontaneous subcapsular liver hematoma associated with pregnancy. Arch Pathol Lab Med 127:1639
- Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazar A (1986) Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 155:501
- Sibai BM, Ramadan MK, Usta J, Salama M, Mercer BM, Friedman SA (1993) Maternal morbidity and mortality in 442 patients with HELLP-Syndrome. Am J Obstet Gynecol 169:1000
- Groten T (2018) Monitoring bei Präeklampsie und kardiovaskulären Erkrankungen in der Schwangerschaft. Der Gynäkologe 51(10):816–827
- van Runnard Heimel PJ, Schobben AF, Huisjes AJ, Franx A, Bruinse HW (2005) The transplacental passage of prednisolone in pregnancies complicated by early-onset HELLP syndrome. Placenta 26(10):842–845

- Virchow R (1856) Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin. Meidinger Sohn, Frankfurt/Main, S. 778
- Visser W, Wallenburg HCS (1995) Temporising management of severe preeclampsia with and without HELLP-syndrome. *Br J Obstet Gynecol* 102:111–117
- Wacker J et al (1994) Geburtshilfe unter einfachen Bedingungen. Springer, Berlin
- Weinstein L (1982) Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 142:159
- Weiterführende Literatur**
- HELLP syndrome (Internet) (2018) ► www.uptodate.com
- Leeners B, Neumaier-Wagner PM, Kuse S, Mutze S, Rudnik-Schoneborn S et al (2011) Recurrence risks of hypertensive diseases in pregnancy after HELLP-syndrome. *J Perinat Med* 39(6):673–678
- Martin JW, Rose CH, Briery CM (2006) Understanding and managing HELLP-Syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 195:914–934
- Rath W, Fischer T (2009) Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. Neue Ergebnisse für Praxis und Klinik. *Deutsches Ärzteblatt* 106 (45):733–738
- Rath W, Heilmann L, Faridi A, Wacker J, Klockenbusch W (2002) Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Bluthochdrucks in der Schwangerschaft. *Frauenarzt* 43:847–851
- Kohli S, Isermann B. et al. (2016) Maternal extracellular vesicles and platelets promote preeclampsia via inflammasome activation in trophoblasts. *Blood*. ► <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-705434>
- Sibai BM (2005) Diagnosis, prevention and management of eckampsia. *Obstet Gynecol* 105(2):402–410
- Wacker J (2006) Rezension über Hellp – eine Alptrauumnovelle oder ein Lehrbuch über ein Syndrom. *Geburtsh Frauenheilkd* 66:534
- Wacker J, Schulz M, Chiwora FM, Solomayer E, Baster G (1998) Seasonal change in the incidence of preeclampsia in Zimbabwe. *Acta Obstet Gynecol Scan* 77:712–716
- Wacker J, Wagner B, Briesse V et al (2006) Antihypertensive therapy in patients with pre-eclampsia: a prospective randomised multicentre study comparing dihydralazine with urapidil. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 127:152–157
- Weinstein L (1985) Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 66:657
- Williams KP, Wilson S (1997) Ethnic variation in the incidence of HELLP-syndrome in a hypertensive pregnant population. *J Perinat Med* 25:498
- Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr J, Dowswill T (2010) Corticosteroids for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *The Cochrane Library* 8 Sep 2010; Editorial Group Cochrane Pregnancy and Childbirth

Diabetes mellitus in der Schwangerschaft

Thomas Vollmer und Claudia Poppe

11.1 Einleitung – 149

11.1.1 Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 – 149

11.1.2 Gestationsdiabetes – 149

11.2 Diagnostik – 150

11.2.1 Diabetesnachweis in der Schwangerschaft – 150

11.2.2 Zusätzliche Diagnostik – 152

11.3 Therapie – 152

11.3.1 Therapieziele – 152

11.3.2 Ernährung, Gewichtsentwicklung, Bewegung – 152

11.3.3 Blutzuckerselbstkontrolle – 153

11.3.4 Medikamentöse Therapie – 153

11.4 Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus in der Schwangerschaft – 154

11.4.1 Diabetische Retinopathie – 155

11.4.2 Diabetische Nephropathie – 155

11.4.3 Diabetische Polyneuropathie – 156

11.4.4 Diabetische Makroangiopathie – 156

11.5 Geburtsmedizinische Aspekte – 156

11.6 Maßnahmen nach Geburt – 156

11.7 Stillen – 157

11.8 Nachsorge – 157

11.8.1 Kind – 157

11.8.2 Mutter – 157

11.9 Zusammenfassung und Empfehlungen – 158

Literatur – 159

11.1 Einleitung

➤ Der Diabetes mellitus ist die häufigste metabolische Komplikation der Gravidität.

Schwangerschaften bei Frauen mit Diabetes mellitus sind Risikoschwangerschaften. Die Prävalenz eines präkonzeptionellen Diabetes lag 2016 bei 0,89 % ($n=6745$). Etwa sechsmal häufiger ist der Gestationsdiabetes, eine erstmals in der Schwangerschaft festgestellte Glukosestoffwechselstörung. Der Gestationsdiabetes wird wegen des unterschiedlichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos von einem vorbestehenden Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 abgegrenzt. Bei vorbekanntem Diabetes kann durch eine präkonzeptionelle Beratung und Stoffwechsoptimierung das Fehlgeburts- und Fehlbildungsrisiko gesenkt werden. Normnahe Blutzuckerwerte in der Schwangerschaft und eine intensive diabetologische und geburtshilfliche Betreuung können die erhöhte Morbidität und Mortalität weitgehend verhindern. Ziele sind eine vaginale terminnahe Entbindung eines normgewichtigen und gesunden Kindes und die Vermeidung einer mütterlichen Gefährdung in der Schwangerschaft und peripartal.

11.1.1 Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

Die Prävalenz des Diabetes mellitus in der Schwangerschaft wird in Deutschland durch die Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS) erfasst. Sie betrug im Jahr 2008 für einen vorbestehenden Diabetes 0,9 % ($n=5781$) und lag damit 10 % höher als 2007. Es handelt sich hierbei überwiegend um Typ-1-Diabetikerinnen, aber der geschätzte Anteil an Schwangeren mit Typ-2-Diabetes nimmt zu (derzeit ca. 20 %). Gründe für die Zunahme sind:

- Zunahme der Adipositas,
- höheres Lebensalter bei Erstgravidität,
- ansteigender Anteil an Migrantinnen,
- zunehmende Häufigkeit des Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen.

➤ Kinder diabetischer Mütter haben ein etwa 4-fach erhöhtes Fehlbildungsrisiko.

Spezifische Fehlbildungsmuster gibt es nicht. Ein erhöhtes Risiko findet sich insbesondere für Herzfehlbildungen, Neuralrohrdefekte und das kaudale Regressionssyndrom (selten).

Die Frühabortrate bei Schwangeren mit Diabetes mellitus Typ 1 ist um das 3-Fache, die perinatale Mortalität bis auf das 9-Fache erhöht. Eine präkonzeptionelle Beratung sowie eine perikonzeptionelle Stoffwechsoptimierung können sowohl die Fehlbildungs- als auch die Frühabortrate senken.

11.1.2 Gestationsdiabetes

Gestationsdiabetes

Der Gestationsdiabetes (Synonym: Schwangerschaftsdiabetes) ist eine erstmals in der Schwangerschaft auftretende oder diagnostizierte Störung des Glukosestoffwechsels. Die Definition schließt auch die Erstmanifestation eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mit ein.

Die Häufigkeit des Gestationsdiabetes wird in der Perinatalstatistik 2016 des IQTIG mit 5,38 % (absolute Zahl 40.845) angegeben. Die steigende Häufigkeit des Gestationsdiabetes liegt in der verstärkt angewandten Diagnostik und der Zunahme der Adipositas, obwohl in Deutschland zzt. vermutlich etwa 60–80 % der Patientinnen mit Gestationsdiabetes nicht erkannt werden.

11.1.2.1 Der Insulinbedarf in der Schwangerschaft (Pathophysiologie des Gestationsdiabetes)

Zu Beginn einer Schwangerschaft ist der Insulinbedarf nicht erhöht. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft kommt es zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz mit einem zunehmenden Insulinbedarf. Als Ursache wurde lange Zeit das vermehrte Auftreten hormoneller Insulinantagonisten wie das humane plazentare Laktogen (HPL) sowie Östrogene und Gestagene postuliert. Neuere Studien konnten zeigen, dass von der Plazenta sezerniertes TNF- α mit der steigenden Insulinresistenz assoziiert ist.

Bis zum Ende der Schwangerschaft steigt die Insulinsekretion um das 2- bis 3-Fache an.

Bereits unter der Geburt sinkt der Insulinbedarf stark ab. Wichtigster Faktor hierfür ist die Ausstoßung der Plazenta. Unmittelbar nach der Geburt liegt der Insulinbedarf unterhalb des präkonzeptionellen Ausgangsniveaus und pendelt sich erst nach einigen Tagen wieder ein.

Das Fehlbildungsrisiko bei Kindern von Gestationsdiabetikerinnen ist erhöht. Risikofaktoren sind eine präexistente Adipositas und Nüchternblutzuckerwerte bei Diagnose >120 mg/dl (1,6- bis 2,8-faches Risiko).

Die Häufigkeit kindlicher und mütterlicher Komplikationen steht in engem Zusammenhang mit den erhöhten mütterlichen Blutzuckerwerten. Es existiert kein Schwellenwert.

Schwangere mit Gestationsdiabetes haben ein erhöhtes Risiko für

- Harnwegsinfekte,
- eine Schwangerschaftshypertonie,
- eine (Prä-)Eklampsie,
- vorzeitige Wehentätigkeit.

Die Rate an Kaiserschnitten und an vaginal-operativen Entbindungen ist erhöht.

Infolge des gesteigerten maternalen Glukoseangebots besteht ein kindlicher Hyperinsulinismus. Dieser ist verantwortlich für das vermehrte Auftreten von Makrosomien und die erhöhte Rate an

- Schulterdystokie,
- Plexuslähmungen,
- Geburtstraumata (Fraktur der Klavikula, Skapula oder des Humerus),
- neonataler Hypoglykämie und Hypokaliämie,
- Organreifungsstörungen (Hyperbilirubinämie und Atemnotsyndrom).

Ein unbehandelter Gestationsdiabetes kann Ursache eines intrauterinen Fruchttods sein und ist vermutlich für 28 % der pränatalen Todesfälle verantwortlich.

11.1.2.2 Sonderformen

In seltenen Fällen liegt die Ursache in einer autosomal-dominant vererbten Mutation von Genen des Glukosestoffwechsels. Die Häufigkeit eines solchen MODY („maturity-onset diabetes of the young“) wird auf unter 5 % geschätzt. Meist handelt es sich um eine Mutation des Glukokinasegens auf Chromosom 7 (MODY 2).

Eine typische Konstellation ergibt den Verdacht auf einen MODY-2-Diabetes:

- Kaukasierin,
- Nüchternhyperglykämie zwischen 100 und 145 mg/dl während und nach der Schwangerschaft,
- mäßiger Anstieg des Blutzuckers im 75-g-OGTT um weniger als 82 mg/dl,
- Insulintherapie in der Schwangerschaft, Diätbehandlung nach der Schwangerschaft,
- positive Diabetesfamilienanamnese bei Verwandten 1. Grades.

11.2 Diagnostik

11.2.1 Diabetesnachweis in der Schwangerschaft

Jede Schwangere sollte zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche auf das Vorliegen eines Gestationsdiabetes untersucht werden.

Hierbei sollte vorzugsweise eine Untersuchung mit einem oralen Glukosetoleranztest (OGTT) mit 75 g Glukose (■ Tab. 11.1) durchgeführt werden. Die in ■ Tab. 11.1 angegebenen Grenzwerte orientieren sich an den Ergebnissen der HAPO-Studie.

Es reicht ein erhöhter Wert zur Diagnose eines Gestationsdiabetes aus.

In Deutschland ist ein generelles Screening auf Gestationsdiabetes seit 2012 (nach Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss am 15.12.2011) Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien. Vorgesehen ist ein 50-g-Suchtest mit einmaliger Glukosebestimmung 1 Stunde nach Trinken der Glukoselösung. Bei Überschreiten des Grenzwertes von 135 mg/dl schließt sich ein 75-g-OGTT an. Ab einem Blutzuckerwert von 201 mg/dl im Suchtest ist der Gestationsdiabetes bestätigt.

➤ **Die alleinige Bestimmung der Uringlukose, die Bestimmung des HbA1c-Wertes oder gelegentliche Blutzuckermessungen sind als Screeningverfahren nicht ausreichend.**

Liegt mindestens einer der in der Übersicht genannten Risikofaktoren für einen Gestationsdiabetes vor, sollte nach Feststellung der Schwangerschaft der Nüchternblutzucker (pathologisch ≥ 92 mg/dl) oder ein Gelegenheitsblutzucker (pathologisch ≥ 200 mg/dl)

bestimmt werden. Bei pathologischem Wert erfolgt eine erneute Nüchternmessung zu einem anderen Zeitpunkt. Ein Wert >92 mg/dl im Plasma bestätigt die Verdachtsdiagnose.

Risikofaktoren für einen Gestationsdiabetes

- Übergewicht (Body-Mass-Index ≥ 30 kg/m²)
- Alter der Mutter ≥ 45 Jahre
- Diabetes bei Verwandten 1. Grades
- Angehörige einer ethnischen Risikogruppe (Asiatinnen, Lateinamerikanerinnen)
- Gestationsdiabetes in einer vorausgegangenen Schwangerschaft (Rezidivrisiko 35–84 %)
- Vorangegangene Geburt eines Kindes mit mehr als 4500 g Geburtsgewicht
- Habituelle Aborte
- Vorangegangene Todgeburt/kongenitale Fehlbildungen
- Vorgeschichte mit Hypertonie, Dyslipidämie, KHK, PAVK, zerebralen Durchblutungsstörungen und Prä-Diabetes
- Einnahme kontrainsulinärer Hormone (z. B. Glukokortikoide)
- Polyzystisches Ovarsyndrom

■ **Tab. 11.1** Diagnostik des Gestationsdiabetes (nach den Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft 2017): Empfohlen wird ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) mit 75 g Glukose und Blutzuckermessungen zu den Zeitpunkten 0, 1 und 2 h

Messzeitpunkte	Blutzuckerwerte im venösen Plasma	
	(mg/dl)	(mmol/l)
Nüchtern	≥ 92	$\geq 5,1$
Nach 1 h	≥ 180	$\geq 10,0$
Nach 2 h	≥ 153	$\geq 8,5$

Weitere Indikationen für eine sofortige Durchführung eines oGTT sind eine Glukosurie, diabetesspezifische Symptome (Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust) und eine Makrosomie des Feten.

Bei einem unauffälligen Ergebnis trotz Risikokonstellation ist der 75-g-oGTT in der 24.–28. Schwangerschaftswoche angezeigt. Bei erneut unauffälligem Befund sollte der oGTT letztmalig in der 32.–34. Woche durchgeführt werden.

Die in Deutschland verwendeten Grenzwerte berücksichtigen die Risiken der fetalen Morbidität und das Risiko der Mutter, nach der Schwangerschaft einen manifesten

Diabetes mellitus zu entwickeln. Gemäß der Daten der HAPO-Studie besteht beim 75-g-oGTT zwischen Blutzuckerwert und perinataler Komplikationen ein kontinuierlicher Zusammenhang, eine Schwellenwert ist nicht erkennbar.

11.2.2 Zusätzliche Diagnostik

Das glykosilierte Hämoglobin (HbA1c) als patientenunabhängiger Parameter sollte bei Diagnosestellung und alle 4 Wochen bestimmt werden. Als Zielwert gilt der Referenzbereich für Stoffwechselgesunde. Bei vorbekanntem Diabetes mellitus sollte präkonzeptionell für mindestens 3 Monate ein HbA1c von <7 % (besser <6,5 %) erreicht werden.

Der generelle Nutzen einer Autoantikörperbestimmung gegen insulinproduzierende β -Zellen (Anti-GAD, Anti-IA₂, Anti-ICA) ist nicht belegt. Die Prävalenz von Autoantikörpern bei insulinbehandelten Patientinnen liegt bei bis zu 18 %. Diese Frauen haben ein sehr hohes Risiko, einen Typ-1-Diabetes zu entwickeln.

➤ Ein Antikörperscreening empfiehlt sich bei schlanken Patientinnen und solchen, die mit Insulin therapiert werden.

Die Antikörperbestimmung kann während und nach der Schwangerschaft erfolgen.

11.3 Therapie

Die Basis einer jeden Therapie stellen die Schulung und die Beratung der Schwangeren mit Diabetes dar.

11.3.1 Therapieziele

Oberstes Therapieziel ist das Erreichen einer Normoglykämie (■ Tab. 11.2).

Eine Stoffwechseleinstellung mit einem mittleren Blutzucker unter 90 mg/dl (errechnet aus je 3 Werten prä- und postprandial) erhöht das Risiko für eine fetale Hypotrophie. Eine mittlere Blutglukose von mehr als 110 mg/dl ist mit einer 2-fach höheren Rate an Large-for-gestational-age-Neugeborenen assoziiert.

11.3.2 Ernährung, Gewichtsentwicklung, Bewegung

Das Ziel ist eine ausgewogene und bedarfsgerechte Ernährung mit einer gleichmäßigen Verteilung der Mahlzeiten über den Tag. Der tägliche Kalorienbedarf beträgt im 2. und 3. Trimenon etwa 30 kcal/kg Körpergewicht. Bei zu Beginn der Schwangerschaft übergewichtigen Frauen (BMI ≥ 27 kg/m²) ist eine Reduktion der Kalorienmenge auf 25 kcal/kg

■ Tab. 11.2 Blutzuckerzielwerte in der Schwangerschaft nach den Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (2017)

Messzeitpunkte	Blutzuckerzielwerte (kapilläre Messung)	
	(mg/dl)	(mmol/l)
Nüchtern/vor dem Essen	65–95	3,6–5,3
1 h postprandial ^a	<140	<7,8
2 h postprandial ^a	<120	<6,7
Vor dem Schlafen	90–120	5,0–6,1
Nachts (zwischen 2 und 4 Uhr)	>60	>3,3

^aNach Beginn der Mahlzeit, bevorzugt Messung des 1-h-Wertes

Körpergewicht möglich. Allerdings sollte eine gezielte Gewichtsabnahme vermieden werden. Süßstoff ist in den üblichen Mengen unbedenklich.

Um eine zu geringe Kalorienzufuhr der Mutter zu erkennen (Hungerstoffwechsel), kann der erste Morgenurin auf Ketone getestet werden. Eine Ketonämie kann sich negativ auf die psychomotorische Entwicklung des Kindes auswirken. Für die Nährstoffzusammensetzung sollten die in der Übersicht genannten Empfehlungen umgesetzt werden.

Empfohlene Nährstoffzusammensetzung in der Schwangerschaft

- Der Anteil an Kohlenhydraten sollte 45–55 % betragen. Die empfohlene Ballaststoffmenge ist 30 g.
- Infolge des erhöhten Proteinbedarfs der Schwangeren sollten ab dem 4. Schwangerschaftsmonat zusätzlich 10 g Eiweiß pro Tag verzehrt werden.
- Ein Fettanteil von 30–35 % der Gesamtenergiemenge ist empfehlenswert.
- Der erhöhte Bedarf an Mineralstoffen und Vitaminen muss beachtet werden.

➤ **Bei 80 % der Schwangeren mit Gestationsdiabetes ist eine Ernährungstherapie zum Erreichen der Therapieziele ausreichend.**

Schwangere mit einem durchschnittlichen Körpergewicht sollten bis zum Ende der Schwangerschaft 11–16 kg zunehmen. Untergewichtige Frauen ($\text{BMI} < 19 \text{ kg/m}^2$) dürfen etwas mehr (12,5–18 kg) und übergewichtigen Frauen ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) sollten weniger (etwa 7–12 kg) zunehmen. Bei adipösen Frauen mit einem $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ist eine Gewichtszunahme von mehr als 7 kg nicht zu empfehlen. Sowohl eine übermäßige (mehr als 18 kg) als auch eine zu geringe Gewichtszunahme ($< 7 \text{ kg}$) erhöhen die perinatale Morbidität.

Sportliche Aktivitäten können während der Schwangerschaft fortgesetzt werden. Die körperliche Aktivität unterstützt die Optimierung der Blutzuckerspiegel. Besonders geeignet sind Sportarten, die eine Ausdauerleistung erfordern. Geburtshilfliche Risiken sind allerdings zu beachten.

11.3.3 Blutzuckerselbstkontrolle

Die Schwangeren erlernen die Blutzuckerselbstkontrolle mit einem Handmessgerät. Nach Diagnosestellung sollen die Patientinnen über etwa 2 Wochen den Blutzucker $4 \times \text{tgl.}$ (morgens nüchtern sowie jeweils 1 h nach Beginn der Hauptmahlzeit) messen. Bei erhöhten Blutzuckerwerten und/oder Insulintherapie ist ein 6-Punkt-Profil (vor den 3 Hauptmahlzeiten sowie 1 h nach Beginn der Mahlzeit) empfehlenswert.

Die Blutzuckermessungen sind im Verlauf der Schwangerschaft den therapeutischen Erfordernissen anzupassen. Bei einer rein diätetischen Therapie kann nach 2 Wochen die Anzahl der Messungen reduziert werden. 1–2 Tagesprofile pro Woche oder 1–2 Messungen pro Tag sind ausreichend.

Eine persönliche Besprechung der Blutzuckerprotokolle sollte alle 2 Wochen stattfinden.

11.3.4 Medikamentöse Therapie

Bei schwangeren Typ-1-Diabetikerinnen ist eine Insulintherapie obligat. Sollten die Therapieziele bei Typ-2-Diabetikerinnen und Schwangeren mit Gestationsdiabetes mit nichtmedikamentösen Maßnahmen nicht erreicht werden (20–30 %), ist eine Insulintherapie einzuleiten. Insbesondere Neugeborene adipöser Patientinnen profitieren von einer Insulintherapie.

11.3.4.1 Insulintherapie

Die Insulinsubstitution kann mit multiplen Einzelinjektionen oder als subkutane

Insulininfusion (Insulinpumpentherapie) erfolgen. Beide Therapieformen sind gleichwertig. Der Einsatz einer Insulinpumpe kann bei labilem Glukosestoffwechsel, häufigen und schweren Hypoglykämien, bei einem Dawn-Phänomen oder auch auf Wunsch der Patientin erwogen werden. Das Medikament der Wahl ist Humaninsulin. Frauen, die präkonzeptionell mit den Analoginsulinen Insulin aspart und lispro behandelt wurden, können diese beibehalten, da keine Nachteile gegenüber Humaninsulin bekannt sind. Langwirksame Insulinanaloga (Insulin Glargin und Levemir) sind zur Behandlung Schwangerer nicht zugelassen. Perikonzeptionell gut eingestellte Schwangere können die Therapie aber fortsetzen. Eine Umstellung auf NPH-Insulin sollte bereits präkonzeptionell erwogen werden.

Indikationen für eine Insulintherapie bei Typ-2-Diabetikerinnen und Schwangeren mit Gestationsdiabetes

- Nüchternblutglukose von >110 mg/dl
- Überschreiten der Zielwerte bei Einzelmessungen (mehr als 50 % der Werte in 1 Woche)
- Die mittlere Blutglukose eines Tagesprofils beträgt >110 mg/dl
- Mütterlicher BMI präkonzeptionell von >30 kg/m²
- Fetalen Abdominalumfang oberhalb der 75. Perzentile
- Ketonurie der Schwangeren durch Kalorienreduktion

Eine intensivierte, blutzuckeradaptierte Therapie bietet neben einer optimalen Stoffwechselführung die größtmögliche Flexibilität. Erhöhte postprandiale Blutzuckerwerte erfordern die Applikation eines kurz wirkenden Insulins zu den Hauptmahlzeiten, bei zu hohen Nüchternwerten ist ein lang wirksames NPH-Insulin zur Nacht angezeigt. Die Insulindosierungen müssen dem steigenden Insulinbedarf angepasst werden. Eine Mischinsulingabe (30–50 % Anteil an

kurzwirksamem Insulin) ist eine Alternative bei fehlendem Krankheitsverständnis oder bei fehlenden Sprachkenntnissen.

Schwere Hypoglykämien kommen so gut wie nicht vor. Eine Gefährdung des Feten bei einer Unterzuckerung besteht nicht.

Bereits einige Tage vor der Geburt kann der Insulinbedarf als Zeichen der bevorstehenden Entbindung sinken. Ein vorzeitiger Abfall des Insulinbedarfs kann auf eine rasch einsetzende Plazentainsuffizienz hinweisen.

Mit Beginn der Geburt wird die Insulintherapie bei Gestationsdiabetikerinnen beendet.

11.3.4.2 Orale Antidiabetika

Randomisierte Studien mit Glibenclamid und Metformin zeigten z. T. der Insulintherapie vergleichbare Ergebnisse bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes. Trotzdem muss derzeit von einem Einsatz oraler Antidiabetika in der Schwangerschaft abgeraten werden, denn für beide Substanzen gilt:

- Die Teratogenität ist nicht abschließend geklärt.
- Beide Substanzen sind plazenta- und muttermilchgängig.
- Untersuchungen zur psychomotorischen Entwicklung der Kinder fehlen.

! Cave

Alle orale Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Metformin, Gliptine, Glitazone und α -Glukosidase-Hemmer) sowie die subkutan zu applizierenden GLP-1-Analoga sind in der Schwangerschaft und Stillzeit in Deutschland kontraindiziert.

11.4 Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus in der Schwangerschaft

Die diabetestypischen Komplikationen – allen voran die diabetische Retinopathie und Nephropathie – sind von wichtiger prognostischer Bedeutung. Sie treten v. a. bei

Patientinnen mit langjährigem Diabetes und bei Insulintherapie auf. Für den Gestationsdiabetes ist das Risiko nicht wesentlich erhöht.

Bei persistierender Progressionsneigung während des Stillens sind auch postpartal weiter engmaschige Kontrollen notwendig.

11.4.1 Diabetische Retinopathie

Die häufigste mikrovaskuläre Komplikation ist die diabetische Retinopathie. Sie kann während der Schwangerschaft entstehen oder progredient verlaufen. Häufig bilden sich neu manifestierte Augenhintergrundveränderungen postpartal spontan zurück. Neben der Schwangerschaft selbst gibt es Risikofaktoren, die zu einer Verschlechterung einer bestehenden diabetischen Retinopathie beitragen:

- arterieller Hypertonus,
- diabetische Nephropathie,
- Nikotinkonsum,
- hoher HbA_{1c} -Wert zu Beginn der Schwangerschaft,
- Diabetesdauer von mehr als 15 Jahren,
- rasche Normalisierung erhöhter Blutzuckerwerte,
- Status der Retina perikonzeptionell.

➤ Empfohlene augenärztliche Kontrollintervalle für Schwangere mit Diabetes mellitus

- Vor einer geplanten Schwangerschaft, zumindest sofort bei Diagnose sowie alle 3 Monate bis zur Entbindung.
- Bei schon bekannter diabetischer Retinopathie sind monatliche Kontrollen erforderlich.
- Bei Neumanifestation oder Progression während der Schwangerschaft sollten die weiteren Untersuchungen individuell und nach Maßgabe des Augenarztes erfolgen.

Die Prognose verbessert sich, wenn bereits vor der Schwangerschaft behandelt wird. Eine Laserkoagulation ist jederzeit möglich. Eine behutsame Normalisierung erhöhter Blutzuckerspiegel kann zur Prognoseverbesserung beitragen.

11.4.2 Diabetische Nephropathie

Eine eingeschränkte Nierenfunktion kann schwerwiegende Auswirkungen auf Mutter und Kind haben. Bei etwa 5–10 % der Schwangerschaften mit Diabetes besteht eine diabetische Nephropathie. Zahlreiche Komplikationen treten gehäuft auf:

- Präeklampsie und Eklampsie,
- Frühgeburtslichkeit,
- Wachstumsrestriktion,
- neonatale Hypoglykämie neigung,
- intrauteriner Fruchttod,
- akutes Nierenversagen.

Komplikationen können durch eine Blutdruckoptimierung auf Werte unter 140/90 mm Hg reduziert werden. Eine Mikroalbuminurie (definiert als 30–300 mg Albumin im Urin/24 h) zum Zeitpunkt der Konzeption ist ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung einer Präeklampsie und einer erhöhten Frühgeburtswahrscheinlichkeit.

Die medizinischen und sozialen Folgen einer diabetischen Nephropathie sind erheblich (Übersicht).

Medizinische und soziale Folgen einer diabetischen Nephropathie

- 17 % aller Frauen mit diabetischer Nephropathie entwickeln innerhalb von 3 Jahren eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz.
- 5 % sterben in diesem Zeitraum infolge der Niereninsuffizienz.
- 20 % der Kinder verlieren ihre Mütter bis zum 10. Lebensjahr.

Eine Schwangerschaft per se hat keinen ungünstigen Einfluss auf die Progression einer diabetischen Nephropathie post partum.

11.4.3 Diabetische Polyneuropathie

Eine Schwangerschaft ist kein Risikofaktor für die Neumanifestation oder Progression einer diabetischen Neuropathie. Die diabetische Polyneuropathie ist bei Schwangeren selten.

11.4.4 Diabetische Makroangiopathie

Der akuter Myokardinfarkt ist eine seltene Komplikation (Inzidenz 1:35.000) einer Schwangerschaft. Allerdings kam es in den letzten 20 Jahren zu einer Verdreifachung. Die Mortalität liegt bei 7,3 %.

Risiken für das Auftreten eines Myokardinfarktes in der Schwangerschaft sind:

- ein vorbekannter Diabetes mellitus,
- ein arterieller Hypertonus,
- eine (Prä-)Eklampsie,
- höheres Alter in der Schwangerschaft.

Blutzuckerkontrollen durchzuführen. Bei insulinpflichtigen Schwangeren empfiehlt sich ein Intervall von 2 h. Ziel ist eine normoglykämische Stoffwechsellaage zwischen 70 und 110 mg/dl.

- **Wegen der erhöhten mütterlichen Hypoglykämiegefahr sollte für die ersten 3 Tage postpartal der Zielbereich für insulinpflichtige Patientinnen bei 100–180 mg/dl liegen.**

11.6 Maßnahmen nach Geburt

Jedes Neugeborene einer Mutter mit Diabetes mellitus muss postpartal besonders überwacht werden. Häufige Risiken sind:

- Hypoglykämie,
- Hypokalziämie,
- Hypomagnesiämie,
- Hyperbilirubinämie,
- Polyglobulie.

Eine intensivmedizinische Betreuung des Neugeborenen ist nicht zwingend, sondern nur in besonderen Situationen (z. B. Atemnotsyndrom) erforderlich. Die Untersuchung durch einen Neonatologen ist obligat.

Zur Entdeckung kindlicher Unterzuckerungen sollten Blutzuckermessungen postpartal engmaschig und nach einem festen Schema (nach 1, nach 3, nach 6 und nach 12 h; ggf. weitere Messungen) erfolgen. Zur Prophylaxe von Hypoglykämien empfiehlt sich das frühe und häufige Anlegen des Kindes. Eine parenterale Behandlung mit Glukose erfolgt bei einer symptomatischen Hypoglykämie oder bei Blutzuckerwerten unter 35 mg/dl.

Neben den Blutzuckermessungen sollten folgende Laborparameter postpartal bestimmt werden:

- Hämoglobin, Hämatokrit und Serumkalzium (2. und 3. Tag),
- Serumbilirubin (zwischen 3. und 5. Tag),
- Serummagnesium (bei Hypoglykämie).

11.5 Geburtsmedizinische Aspekte

Ab der 24. Woche ist eine qualifizierte Ultraschalldiagnostik sicherzustellen. Ultraschalluntersuchungen sollten alle 2–3 Wochen erfolgen, um eine asymmetrische fetale Makrosomie mit Abdominalumfang >75. Perzentile zu erfassen. Vor der Entbindung sollte das Gewicht des Kindes sonografisch abgeschätzt werden. Bei erhöhtem Schulterdystokierisiko (Schätzwicht >4500 g) ist eine Kaiserschnittentbindung zu diskutieren.

Ab der 32. Schwangerschaftswoche sollte 1- bis 2-mal pro Woche ein Kardiotokogramm (CTG) durchgeführt werden.

Die Entbindung sollte in einer Klinik mit diabetologischer Erfahrung (und bei insulinbehandelten Diabetikerinnen mit zusätzlicher neonatologischer Anbindung) erfolgen. Unter der Geburt sind regelmäßige

11.7 Stillen

Die beste Ernährung neugeborener Kinder diabetischer Mütter ist die Muttermilch. Das Stillen wird für mindestens 4 Monate empfohlen. Gestillte Kinder von adipösen Müttern mit Gestationsdiabetes haben eine geringere Adipositasrate.

Stillende Mütter haben einen erhöhten Energiebedarf von etwa 500 kcal täglich. Die Diabeteseinstellung postpartal ist nicht erschwert.

- Diagnose in der Frühschwangerschaft,
- Insulinabhängigkeit in der Schwangerschaft,
- ausgeprägte Nüchternhyperglykämie und starker Blutzuckeranstieg im 75-g-oGTT,
- Übergewicht ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$),
- Multiparität,
- ethnische Risikogruppen (v. a. aus Asien und Lateinamerika).

Das postpartale Management ist in der Übersicht und dargestellt.

11.8 Nachsorge

11.8.1 Kind

Kinder von Müttern mit einem Gestationsdiabetes haben ein erhöhtes Risiko, im Kindes- und Jugendalter einen Diabetes mellitus und eine Adipositas zu entwickeln. Durch einen Eintrag ins Kinderheft kann der betreuende Pädiater informiert werden.

11.8.2 Mutter

Meist bildet sich der Gestationsdiabetes nach der Geburt zurück. Trotzdem sind Kontrolluntersuchungen notwendig, denn bei 13–40 % der Frauen persistiert postpartal eine Blutzuckerstoffwechselstörung.

Das kumulative Risiko, innerhalb der folgenden 10 Jahre einen Diabetes mellitus zu entwickeln, liegt bei 35–60 %. Bereits im ersten Jahr post partum weisen rund 20 % der Frauen auffällige Glukosewerte im Blut auf.

Bei Frauen mit Autoantikörpernachweis manifestiert sich innerhalb dieses Zeitraums ein Diabetes in 96 % der Fälle, bei 28 % persistiert die diabetogene Stoffwechsellaage nach der Geburt.

Weitere Risikofaktoren für die Manifestation eines Diabetes mellitus sind:

Postpartales Monitoring

- Bei Wöchnerinnen mit einem Gestationsdiabetes sollten Blutzuckermessungen am 2. Tag post partum erfolgen.
- Bei Nüchternwerten $\geq 110 \text{ mg/dl}$ und postprandialen Werten $\geq 200 \text{ mg/dl}$ muss eine diabetologische Weiterbetreuung unmittelbar erfolgen.
- Sind die Blutzuckerwerte unterhalb der Normgrenze, ist 6–12 Wochen nach der Entbindung ein 75-g-oGTT obligat (Grenzwerte ■ Tab. 11.3). Bei Normalbefund ist eine Wiederholung mindestens alle 2 Jahre zu empfehlen.

Eine Lebensstiländerung sollte den Patientinnen empfohlen und eine entsprechende Beratung durchgeführt werden. Dass durch eine Lebensstiländerung die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes verhindert oder zumindest verzögert werden kann, zeigt u. a. das Diabetes Prevention Program (DPP). Es umfasst

- ausgewogene Ernährung,
- Gewichtsreduktion bei Übergewicht,
- regelmäßige körperliche Aktivität,
- Nikotinverzicht.

Der Hausarzt sollte in die Umsetzung dieser Maßnahmen mit einbezogen werden.

Tab. 11.3 Normwerte 75-g-oGTT und Bewertung pathologischer Messergebnisse. (Nach den Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft 2017)

Messzeitpunkte	Werte im kapillären Vollblut		Werte im venösen Plasma		Bewertung
	(mg/dl)	(mmol/l)	(mg/dl)	(mmol/l)	
Nüchtern	<90	<5,0	<100	<5,6	Normalbefund
	90–109	5,0–6,0	100–125	5,6–6,9	Gestörte Nüchtern-glukose
	≥110	≥6,1	≥126	≥7,0	Diabetes mel-litus
Nach 2 h	<140	<7,8	<140	<7,8	Normalbefund
	140–199	7,8–11,0	140–199	7,8–11,0	Gestörte Glukosetoleranz
	≥200	≥11,1	≥200	≥11,1	Diabetes mellitus

11.9 Zusammenfassung und Empfehlungen

■ Epidemiologie

- Insgesamt 6,3 % aller Frauen, die 2016 ein Kind zur Welt brachten, hatten einen Diabetes mellitus. Bei 0,89 % war ein Typ-1- oder Typ-2-Diabetes bekannt, 5,38 % erkrankten während der Schwangerschaft an einem Gestationsdiabetes.
- Vermutlich werden 60–80 % der Schwangeren mit Gestationsdiabetes nicht erkannt.

■ Diagnostik

- Jede Schwangere sollte zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche mit einem oralen Glukosetoleranztest (oGTT) mit 75 g Glukose auf das Vorliegen eines Gestationsdiabetes untersucht werden. In Deutschland ist ein generelles Screening auf Gestationsdiabetes seit dem 15.12.2011 Bestandteil der Mutterschafts-Richtlinien.
- Regelmäßige Blutzuckerkontrollen (unter Insulintherapie bis zu 6 × tgl.) während der Schwangerschaft sind obligat, die mittlere Blutglukose soll zwischen 85 und 105 mg/dl liegen.

■ Therapie

- Schwangere mit bekanntem Diabetes mellitus sollten bereits präkonzeptionell eine normnahe Blutzuckereinstellung mit einem HbA_{1c}-Wert <7 % (besser <6,5 %) anstreben.
- Die subkutane Insulingabe ist die einzige gut untersuchte Therapieform bei Schwangerschaften mit Diabetes. Humaninsulin ist das Medikament der Wahl. Eine vorherige Therapie mit Insulin aspart oder Insulin lispro kann fortgesetzt werden. Langwirksame Analoginsuline sollten durch humanes Basalinsulin ersetzt werden.
- Orale Antidiabetika und GLP-1-Analoga sind in Deutschland kontraindiziert.
- Bei den meisten Schwangeren mit Gestationsdiabetes ist eine diabetes-gerechte Ernährungstherapie ausreichend.

■ Diabetesassoziierte Komplikationen

- Die Frühgeburtenrate, das Risiko für Fehlbildungen und auch die Frühabortalrate sind erhöht.
- Postpartale Risiken für die Neugeborenen sind: Hypoglykämie, Hypokalziämie, Hypomagnesiämie, Hyperbilirubinämie, Polyglobulie, Atemstörungen und Krämpfe.

■ Tab. 11.4 Level of Evidence (LOE)

	Art der Empfehlung	Level of Evidence (LOE)	Literatur
Diagnostik	75-g-oGTT in der 24.–28. SSW	IV	DDG-Leitlinie (2017)
	Sonografische Messung fetaler Abdominalumfang	Ib	DDG-Leitlinie (2017); Schaefer-Graf et al. (2003)
Stoffwechselziele	HbA _{1c}	IV	DDG-Leitlinie (2017); ADA (2017)
	Blutzuckerzielwerte	I	DDG-Praxisleitlinie (2017); Crowther (2005)
Therapie	Intensivierte Insulintherapie oder Insulinpumpentherapie	II	DDG-Praxisleitlinie (2017); Colquitt et al. (2004)
	Humaninsulin	IV	DDG-Leitlinie (2011)
	Insulin aspart und lispro	Ia	DDG-Leitlinie (2017); Pettitt (2007)
		Ilb	DDG-Leitlinie (2017); Wyatt (2005)

ADA = American Diabetes Association, DDG = Deutsche Diabetes Gesellschaft

- Diabetestypische Komplikationen – allen voran die diabetische Retinopathie und Nephropathie – sind von prognostischer Bedeutung.
- Innerhalb der folgenden 10 Jahre nach Entbindung entwickeln 35–60 % der Patientinnen mit Gestationsdiabetes einen Diabetes mellitus (7-bis 8-Fach erhöhtes Risiko).

■ Level of Evidence

Die evidenzbasierten Empfehlungen im Überblick zeigt ■ Tab. 11.4.

Literatur

Colquitt J, Green C, Sidhu M, Hartwell D, Waugh N (2004) Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. HTA 8:1–171

Crowther C, Hiller J, Moss J, McPhee A, Jeffries W, Robinson J (2005) Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancies. N Engl J Med 352:2477–2486

Gestationsdiabetes (GDM) – Diagnostik, Therapie und Nachsorge (2017). Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Diabetologie 12 (2):218–232

Pettitt DJ, Ospina P, Howard C et al (2007) Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus. Diabet Med 24:1129–1135

Schaefer-Graf U, Kjos S, Bühling K, Henrich W, Brauer M, Heinze T, Dudenhausen J, Vetter K (2003) Amniotic Fluid Insulin levels and Fetal Abdominal circumference at time of Amniocentesis in Pregnancies with Diabetes. Diabet Med 20:349–354

Wyatt J, Frias L, Hoyme H et al (2005) Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. Diab Med 22:803–807

Weiterführende Literatur

AG Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, AG für Geburtshilfe und Pränatalmedizin in der DGGG, und Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (2017) S3-Leitlinie Gestationsdiabetes (GDM) – Diagnostik, Therapie und Nachsorge. AWMF-Leitlinienregister Nr. 057/008, letzte Überarbeitung 9/2017

- American Diabetes Association (2017) Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 40(Suppl 1):14–119
- Beck P, Daughaday W (1967) Human placental lactogen: studies of its acute metabolic effects and disposition in normal man. *J Clin Invest* 46:103
- Best R, Chakravarthy U (1997) Diabetic retinopathy in pregnancy. *Br J Ophthalmol* 81:249–251
- Biesenbach G, Grafinger P, Zazgornik J, Stoger H (2000) Perinatal complications and three-year follow up of infants of diabetic mothers with diabetic nephropathy stage IV. *Ren Fail* 22:573–580
- Carr D, Koontz G, Gardelia C, Holing E, Brateng D, Brown Z, Easterling T (2006) Diabetic nephropathy in pregnancy: suboptimal hypertensive control associated with preterm delivery. *Am J Hypertens* 19:513–519
- Confidential enquiry into maternal and child health (2005) Pregnancy in women with type 1 and type 2 diabetes in 2002–03, England, Wales, and Northern Ireland. CEMACH, London
- Deutsche Diabetes-Gesellschaft (2010) Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie*. *Diabetol Stoffwech* 4(2):176–182
- Diabetes Prevention Program Research Group (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life-style intervention or Metformin. *N Engl J Med* 346:393–403
- Ekbom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U, Molvig J, Mathiesen E (2001) Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care* 24:1739–1744
- Füchtenbusch M, Ziegler A, Hummel M (2006) Differentialdiagnostik des Gestationsdiabetes: Welches Risiko besteht für einen Typ-1- oder Typ-2-Diabetes nach der Schwangerschaft? *Geburtsh Frauenheilk* 66:947–951
- Hammes H (2005) Diabetische Retinopathie. In: Nauck M, Brabant G, Hauner H (Hrsg) *Kursbuch Diabetologie*. Kirchheim, Mainz, S 58–64
- IQTIG (2017) IQTIG Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016, Geburtshilfe. Erstellt am: 12.07.2017. IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, Berlin.
► <http://www.igtig.org>. Zugriffen: 9. Dez 2017
- Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ et al (1999) Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 22:1422–1427
- Jovanovic L, Knopp R, Brown Z et al (2001) Declining insuline requirement in the late first trimester of diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 24:1130–1136
- Jovanovic L, Knopp R, Kim H, Cefalu W, Zhu X, Lee Y, Simpson J, Mills J for the Diabetes in Early Pregnancy Study Group (2005) Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy. Evidence for a protective adaption in diabetes. *Diabetes Care* 28:1113–1117
- Khoury J, Miodovnik M, LeMasters G, Sibai B (2002) Pregnancy outcome and progression of diabetic nephropathy. What's next? *J Matern Fetal Neonatal Med* 11:238–244
- Kirwan J, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J et al (2002) TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 51:2207–2213
- Klein B, Moss S, Klein R (1990) Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabet Care* 13:34–40
- Kleinwächter H et al (2017) Diabetes mellitus und Schwangerschaft. *Diabetologie* 12(2):S233–S241
- Körner U, Rösch R (2004) Physiologische und metabolische Veränderungen in Schwangerschaft und Stillzeit. In: Körner U, Rösch R (Hrsg) *Ernährungsberatung in Schwangerschaft und Stillzeit*. Hippokrates, Stuttgart, S 19–26
- Ladner H, Danielsen B, Gilbert W (2005) Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a populationbased study. *Obstet Gynecol* 105:480–484
- Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M (1989) Glycemic control in gestational diabetes mellitus – how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 161:646–653
- Langer O, Conway D, Berkus M, Xenakis E, Gonzales O (2000) A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 343:1134–1138
- Langer O, Yogev Y, Xenakis E, Brustman L (2005) Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 192:1768–1776
- Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin, Deutschen Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2017) *Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter*. AWMF-Leitlinienregister Nr. 024/006, letzte Überarbeitung 7/2017
- Löbner K, Knopff A, Baumgarten A et al (2006) Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 55:792–797
- Major C, de Veciana M, Weeks J, Morhan M (1998) Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* 179:1038–1042
- Martinez-Frias M, Frias JP, Bernejo E, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L, Frias JL (2005) Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. *Diabet Med* 22:775–781

- Reece E, Leguizamon G, Homko C (1998) Pregnancy performance and outcome associated with diabetic nephropathy. *Am J Perinatol* 15:413–421
- Rowan J, Hague W, Goa W et al for the MiG Trial Investigators (2008) Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 358:2003–2015
- Schaefer-Graf U, Kjos S, Fauzan O et al (2004) A randomized trial evaluating a predominately fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in caucasian women. *Diabetes Care* 27:297–302
- Stotland N, Cheng Y, Hopkins L, Caughey A (2006) Gestational weight gain and adverse neonatal outcome among term infants. *Obstet Gynecol* 108:635–643
- The HAPO Study Cooperative Research Group (2008) Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 358:1991–2002

Frühgeburt und Amnioninfektionssyndrom

Elisabeth von Tucher und Wolfgang Henrich

- 12.1 Einleitung – 165**
- 12.2 Epidemiologie der Frühgeburt – 165**
- 12.3 Ursachen der Frühgeburt – 166**
 - 12.3.1 Risikofaktoren – 166
 - 12.3.2 Rezidivierende Frühgeburten – 167
- 12.4 Diagnostik bei drohender Frühgeburt – 167**
 - 12.4.1 Vorzeitige Wehen – 168
 - 12.4.2 Vorzeitige Zervixreifung – 168
 - 12.4.3 Fetales Fibronektin (fFN) – 170
 - 12.4.4 Phosphoryliertes „insulin-like growth factor-binding protein-1“ (pIGFBP-1) – 171
 - 12.4.5 Plazentares α -Mikroglobulin-1 (pAMG-1) – 171
 - 12.4.6 Vaginale pH-Selbstmessung – 172
- 12.5 Therapie der drohenden Frühgeburt – 172**
 - 12.5.1 Indikationen – 172
 - 12.5.2 Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit – 172
 - 12.5.3 Tokolyse – 173
 - 12.5.4 Lungenreifeinduktion – 177
 - 12.5.5 Antibiotika – 178
 - 12.5.6 Progesteron – 180
 - 12.5.7 Muttermundverschluss – 180
- 12.6 Vorzeitiger Blasensprung – 182**
 - 12.6.1 Epidemiologie – 182
 - 12.6.2 Ätiologie – 182

- 12.6.3 Diagnostik – 182
- 12.6.4 Management und Therapie bei vorzeitigem Blasensprung – 183
- 12.7 Triple I (Intrauterine Inflammation oder Infektion oder beides) – 184**
 - 12.7.1 Ätiologie – 185
 - 12.7.2 Einteilung – 185
 - 12.7.3 Klinische Symptome einer Infektion – 186
 - 12.7.4 Therapie – 186
 - 12.7.5 Entbindungsmodus – 186
- 12.8 Zusammenfassung und Empfehlungen – 186**
 - Literatur – 188**

12.1 Einleitung

Frühgeburtslichkeit, welche alle Geburten vor 37 + 0 Schwangerschaftswochen (SSW) p.m. und Lebendgeburten mit einem Geburtsgewicht <2500 g (WHO) einschließt, ist für 75 % aller perinatalen Krankheits- bzw. Todesfälle bei Neugeborenen ohne angeborene Anomalien verantwortlich (Crane et al. 1999; Tsoi et al. 2006).

Die Frühgeburtenrate variiert in entwickelten Industrienationen 5–18 % (Di Renzo et al. 2017). Die perinatale Mortalität konnte in den letzten Jahren aufgrund der Fortschritte in der Geburtsmedizin und der Neonatologie deutlich reduziert werden (Ananth et al. 2006); sie sank zwischen 1979 und 2015 von 11‰ auf 4,8‰.

Bei einem Geburtsgewicht <1000 g bzw. einer Frühgeburt <28 SSW lag die perinatale Mortalität 2017 bei 33,43 % (IQTIG 2017). Faktoren, die das Überleben beeinflussen sind neben einem Geburtsgewicht unter 1000 g zusätzlich das Geschlecht, die Anzahl der Feten, eine abgeschlossene Lungenreifeinduktion und die Versorgung in einem Perinatalzentrum Level I. Mit abnehmendem Gestationsalter und Geburtsgewicht sinkt auch die Überlebenswahrscheinlichkeit von Frühgeborenen. Jungen, Mehrlinge, eine floride Infektion und eine Geburt außerhalb eines Perinatalzentrums haben einen negativen Effekt auf die Prognose. Die Überlebensraten von Kindern, welche zwischen 22 und 24 geboren werden, haben sich in den letzten Jahren leicht verbessert, ohne dass es zu einer Zunahme von neurologischen Behinderungen gekommen ist. Diese sind von 30 % (2000 bis 2003) auf 36 % (2008 bis 2011) gestiegen. Der Anstieg ist auf Kinder beschränkt, die bei der Entlassung aus der Klinik keine entwicklungsneurologischen Störungen aufwiesen. Dies war 2000 bis 2003 bei 16 % der Fall; von 2008 bis 2011 bereits bei 20 % (Younge et al. 2017). In Abhängigkeit vom Gestationsalter leiden bis zu 30 % der Überlebenden an schwerwiegenden Gesundheitsstörungen, wie bronchpulmonaler Dysplasie, Folgen einer

Hirnblutung oder nekrotisierender Enterokolitis und Retinopathie (Wen et al. 2004). Zusätzlich können schwere neurologische Störungen, wie Zerebralparesen, mentale Retardierungen, sensomotorische Einschränkungen und kognitive Dysfunktionen auftreten (Aylward 2002). Langfristig ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Myokardinfarkt, Apoplex, Hypertonus) (Rich-Edwards et al. 1997) zu rechnen.

12.2 Epidemiologie der Frühgeburt

40–45 % der Frühgeburten werden durch das Auftreten vorzeitiger Wehen bei noch stehender Fruchtblase und 25–30 % durch einen vorzeitigen Blasensprung hervorgerufen. Eine iatrogene Frühgeburt (30–35 %) kann aufgrund fetaler (Wachstumsrestriktion, Fehlbildungen, Mehrlingsschwangerschaft) oder maternaler Indikation (Präeklampsie, Blutung bei Placenta praevia) notwendig sein (Goldenberg et al. 2008; Haas 2006). Hierzu zählen sowohl die Einleitung der Geburt als auch die Beendigung der Schwangerschaft per sectionem. Eine Frühgeburt droht bei spontanen vorzeitigen Wehen (schmerzhafte, palpable, länger als 30 s dauernde Kontraktionen, die häufiger als 3 × pro 30 min auftreten) und Verkürzung der funktionellen Zervixlänge (transvaginale Messung) und/oder Muttermunderweiterung.

Bis zur vollendeten 28. SSW spricht man von extremer Frühgeburt (5 %), zwischen 29 SSW und vollendeten 32 SSW (15 %) von einer schweren Frühgeburt. 20 % aller Frühgeburten treten zwischen 33 SSW und 34 SSW auf (moderate Frühgeburt) und 60–70 % zwischen 35 SSW und 37 SSW (late preterm-späte Frühgeburten).

➤ **Schwangerschaftsverlängernde Maßnahmen sind jeweils im Hinblick auf die Gefährdung von Mutter und Kind und in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche kritisch abzuwägen.**

12.3 Ursachen der Frühgeburt

Die Ursachen einer Frühgeburt sind vielschichtig und können in 4 Hauptkategorien unterteilt werden:

- Infektionen: ascendierend, hämatogen oder per continuitatem
- Störungen der Plazenta wie z. B. Lokalisations- oder Entwicklungsstörungen,
- Uteruspathologien wie z. B. kongenitale Anomalien oder Myome sowie
- fetale Ursachen wie z. B. Fehlbildungen und Mehrlingsschwangerschaft.

Studien haben gezeigt, dass vorzeitige Wehen auf der Grundlage von 4 Pathomechanismen entstehen. Diese sind:

- Aktivierung der maternalen-fetalen HPA-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse),
- Chorioamnionitis oder systemische Infektion,
- deziduale Blutung,
- pathologische Dehnung des Myometriums.

Trotz unterschiedlicher biochemischer Vorgänge resultieren alle in einer Aktivierung und Stimulation des Myometriums, was zu einem vorzeitigen Blasensprung und vorzeitiger Zervixreifung führen kann.

Das Dogma des „sterilen Uterus“ wird jedoch verlassen und es wird zunehmend davon ausgegangen, dass die bakterielle Besiedelung der Plazenta (Aagaard et al. 2014) ähnlich der der Mundflora sei und durch Probiotika immunmodulatorisch beeinflusst werden kann (Myhre et al. 2011).

Neben den anamnestischen geburtshilflichen und gynäkologischen Risiken können daher die sonografische Zervixlängenmessung sowie die Erfassung biochemischer Parameter (plazentares α -Mikroglobulin-1 [pAMG-1], phosphoryliertes „insulin-like growth factor binding protein-1“ [phIGFBP-1], fetales Fibronectin [fFN], HCG, Zytokine, Matrix-Metalloproteinasen [MMP], Östrogen und

„corticotropin releasing hormone“ [CRH]) zusätzliche Informationen bieten und so eine Erhöhung der Sensitivität und Spezifität bei der Diagnostik des Risikokollektivs ermöglichen.

12.3.1 Risikofaktoren

Entsprechend der Anamnese, der Ethnizität, des sozioökonomischen Status und der Konzeption ergeben sich unterschiedliche Risikofaktoren für eine Frühgeburt (Ananth und Vintzileos 2006). Ein vorzeitiger Blasensprung ohne Wehen tritt bei afroamerikanischen Schwangeren, vorzeitige Wehen mit stehender Fruchtblase treten dagegen bei kaukasischen Patientinnen häufiger auf. Die Frühgeburtsrate bei Afroamerikanerinnen beträgt 16–18 %, bei Kaukasierinnen hingegen 5–9 % (Goldenberg et al. 1996).

Schwangere unter 17 und über 35 Jahren weisen ebenfalls ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko auf. Ein niedriger sozioökonomischer Status und ein geringer Bildungsgrad erhöhen die Wahrscheinlichkeit (Thompson et al. 2006). Auch die verminderte und die übermäßige Gewichtszunahme führen zu einem erhöhten Risiko, insbesondere bei Schwangeren mit einem sehr niedrigen BMI <19,8 (Creasy et al. 1980).

Bei einer erneuten Schwangerschaft innerhalb von 6 Monaten ist das Risiko einer vorzeitigen Geburt um das 2-fache erhöht (Smith et al. 2003).

Mehrlingsschwangerschaften sind, obwohl sie nur 2–3 % aller Schwangerschaften betreffen, für 15–20 % aller Frühgeburten verantwortlich. 60 % werden vorzeitig entbunden. Ebenso tragen ein Hydramnion sowie vaginale Blutungen durch eine Placenta praevia oder eine vorzeitige Lösung, maternale medizinische Grunderkrankungen (Asthma, Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Hypertonus) oder vorausgegangene Operationen (Konisation) zu einer Risikoerhöhung bei.

Intrauterine Infektionen sind bei 25–40 % der Frühgeburten nachweisbar (Goldenberg et al. 2000). Diese gelangen vorwiegend über die Vagina, hämatogen über die Plazenta und selten nach invasiver Diagnostik oder retrograd über die Tuben in die Fruchthöhle.

12.3.2 Rezidivierende Frühgeburten

Das Risiko einer erneuten Frühgeburt in der Folgeschwangerschaft erhöht sich um das 2,5-Fache nach vorausgegangener Frühgeburt gegenüber dem Hintergrundrisiko (Mercer et al. 1999) und steigt auf 17–40 % in Abhängigkeit von der Anzahl der bisherigen Frühgeburten. Dabei weicht das Gestationsalter in 50 % um 1 Woche und in 70 % um 2 Wochen von der vorausgegangenen Frühgeburt ab. Frauen mit einer Frühgeburt vor vollendeten 35 SSW haben ein erneutes Risiko von 16 %. Bei 2 bzw. 3 vorausgegangenen Frühgeburten $\leq 34+0$ SSW erhöht sich das Wiederholungsrisiko auf 41 % bzw. 67 % (Bloom et al. 2001).

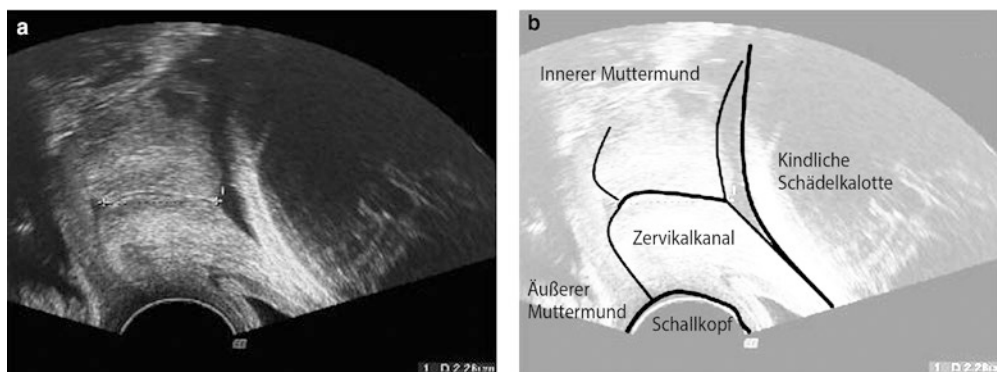
Das Wiederholungsrisiko bei Afroamerikanerinnen ist mit 26 % gegenüber Kaukasierinnen mit 15–20 % deutlich erhöht (Adams et al. 2000). Zusätzlich besteht ein erhöhtes Risiko durch Nikotinabusus (Cnattingius et al. 1999) und einen niedrigen BMI ($\text{BMI} \leq 19,8 \text{ kg/m}^2$: 38 % vs. $\text{BMI} > 19,8 \text{ kg/m}^2$: 16–23 %) (Mercer et al. 2006).

12.4 Diagnostik bei drohender Frühgeburt

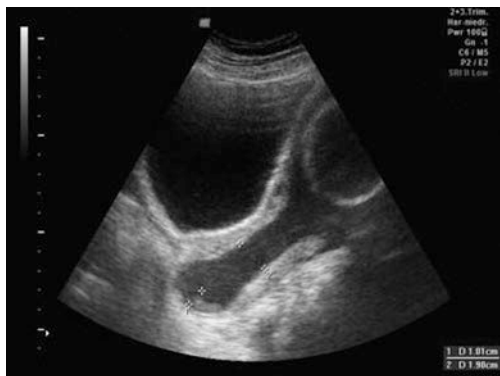
Bei der Aufnahmeuntersuchung sollten die in der Übersicht gelisteten Untersuchungen erfolgen (s. auch ■ Abb. 12.1 und ■ Abb. 12.2).

Aufnahmeuntersuchung bei drohender Frühgeburt

- CTG
 - Äußere Wehenmessung, Wehenfrequenz, Wehenform
 - Fetalen Zustand
- SpekulumEinstellung
 - Darstellung der Zervix, ggf. der Muttermunderweiterung
 - Messung des pH-Wertes
 - Zervikal/vaginal/Nativabstrich
 - Zervikovaginaler Abstrich auf fetales Fibronectin, pHGFBP-1, pAMG
- Transvaginale Sonografie (■ Abb. 12.1)
 - Beurteilung der Zervixlänge
- Abdominale Sonografie (■ Abb. 12.2)
 - Fetale Lage
 - Plazentalokalisation
 - Biometrie
 - Fruchtwassermenge
 - Dopplerflussmessung
- Labordiagnostik
 - Entzündungslabor (BB, CRP)
 - Urinstix, Urinkultur
 - Bei Verdacht auf Infektionen: Toxoplasmose, Listerien, Parvovirus B19
 - < 32 SSW bzw. Schätzwert $< 1500 \text{ g}$: CMV-Status



■ Abb. 12.1 a,b Transvaginaler Ultraschall: Technik der transvaginalsonografischen Zervixlängenmessung



■ Abb. 12.2 Transabdominaler Ultraschall

12.4.1 Vorzeitige Wehen

Vorzeitige Wehen können asymptomatisch sein oder mit unspezifischen Symptomen, wie z. B. Rückenschmerzen, Krämpfen sowie Druck- oder Schweregefühl im Beckenbereich einhergehen. Zusätzlich können vaginale Blutungen (Zeichnungsblutungen), eine vorzeitige Zervixreifung und ein vorzeitiger Blasensprung auftreten.

Vorzeitige Wehen

Schmerzhafte Kontraktionen, palpabel, länger als 30 s andauernd und mindestens $4 \times/h$, werden als vorzeitige Wehen definiert (AWMF).

50–80 % aller betroffenen Patientinnen werden jedoch keine Frühgeburt erleiden (Jeyabalan und Caritis 2002). Das Kardiotokogramm (CTG) kann hierbei die uterinen Kontraktionen objektivieren.

Eine Zusammenfassung der Diagnostik bei vorzeitigen Wehen ist in ■ Abb. 12.3 gezeigt.

12.4.2 Vorzeitige Zervixreifung

Zur Einschätzung des jeweiligen Risikos hat sich die Messung der transvaginalen Zervixlänge etabliert (■ Abb. 12.1). Hierbei wird der Schallkopf bei entleerter Harnblase ohne Kompression direkt an der Portio im vorderen

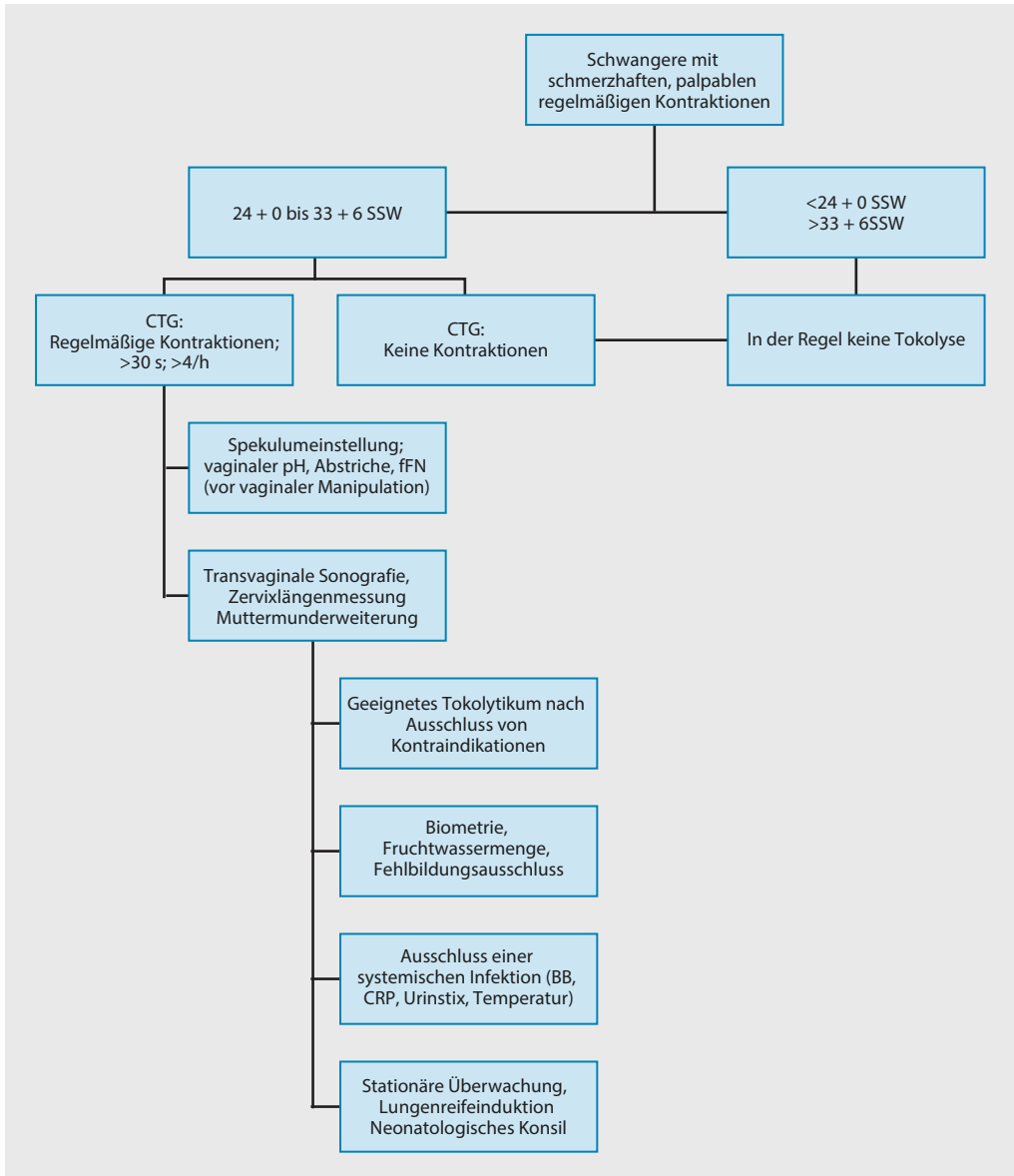
Scheidendrittel positioniert. Im B-Bild wird die Zervix im Längsschnitt eingestellt und die echodichte endozervikale Mukosa dargestellt. Dabei sollte das Verhältnis von vorderer und hinterer Muttermundlippe 1:1 betragen (Henrich 2003). Die kürzeste Zervixlänge ist nach 3-maliger Messung zu werten. Eine suffiziente Darstellung der Zervix von abdominal ist bei gefüllter Harnblase möglich, was jedoch zu einer Elongation der Zervix führen kann. Aufgrund schallabsorbierender Bauchdecken, fetaler Teile vor der Zervix oder schlecht gefüllter Blase beträgt die Darstellbarkeit nur 85 % (Berghella und Berghella 2005).

➤ Durch ihren hohen negativen prädiktiven Wert im 2. Trimenon ermöglicht die Zervixlängenmessung eine Risikoeinschätzung bei drohender Frühgeburt und ist im Rahmen des Zweittrimesterscreenings besonders in einem Risikokollektiv relevant. Eine vaginalsonographisch gemessene Zervixlänge von < 25 mm gilt unterhalb von $34+0$ SSW als verkürzt (AWMF 2019).

In Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche, der Symptomatik, der Anzahl der Feten und der Risikoanamnese ist dieser Wert individuell hinsichtlich therapeutischer Konsequenzen zu betrachten. Bei Einlingschwangerschaften ohne weitere Risikofaktoren liegt der Cut-off-Wert in der Literatur bei ≤ 15 mm, welcher ein signifikant erhöhtes Risiko für das Eintreten einer Frühgeburt innerhalb einer Woche anzeigt (Tsoi et al. 2004, 2006).

Schwangere (Gestationsalter $\leq 24+0$ SSW) mit einem hohen Frühgeburtsrisiko und einer Zervixlänge von weniger als 25 mm (10. Perzentile zwischen der $20+0$ und $28+0$ SSW vs. der 50. Perzentile mit 35 mm) haben ein 4,5-fach erhöhtes Risiko für eine Geburt vor der $35+0$ SSW (Vidaeff und Ramin 2006).

Bei einer sich progredient verkürzenden Zervix zeigt sich sowohl eine verkürzte Schwangerschaftsdauer ($36+4$ vs. $38+2$ SSW) als auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Geburt vor $37+0$ SSW (60 % vs. 26 %) im Vergleich zu Schwangeren mit einer konstant verkürzten Zervix (Fox 2007; Moroz und Simhan 2012).

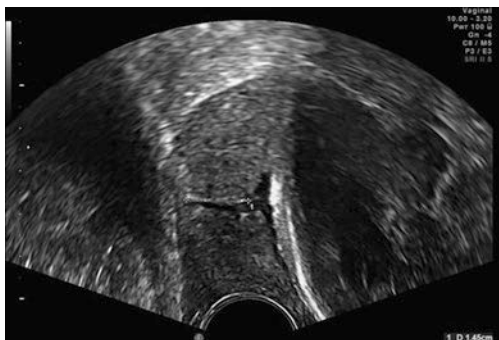


■ Abb. 12.3 Diagnostik und Therapie bei vorzeitigen Wehen

➤ **Die digitale Untersuchung (Bishop-Score) ist der Sonografie bei der Beurteilung der Zervix unterlegen.**

Die digitale Untersuchung erfasst die Länge der Portio, die Öffnung des äußeren Muttermundes und die Stellung und Konsistenz der Portio (Bishop 1964). Da sie einerseits

untersucherabhängig ist (in bis zu 52 % Variabilität) und andererseits nicht den supravaginalen Zervixanteil und eine Eröffnung des inneren Muttermundes erfassen kann, ist die Tastuntersuchung in der Vorhersage einer Frühgeburt der transvaginalen Zervixlängenmessung (■ Abb. 12.1 und 12.4) deutlich



■ **Abb. 12.4** Vorzeitige Zervixreifung

unterlegen (Gomez et al. 1994). Hinzu kommt, dass die Tastuntersuchung gegenüber der TVUS-Untersuchung (transvaginale Ultraschalluntersuchung) von den Schwangeren als deutlich schmerzhafter und unangenehmer empfunden wird (Tan et al. 2007).

12.4.3 Fetales Fibronektin (fFN)

fFN ist ein komplexes Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 500.000 Da und fördert als Hauptbestandteil der extrazellulären Matrix der Eihäute die Adhäsion zwischen Deizidua und Chorion. Physiologischerweise findet sich fFN im Sekret der Scheide und des hinteren Scheidengewölbes bis zur 22. SSW, danach ist es bis ca. 35 SSW nicht mehr nachweisbar. Ab 35 SSW kann es aufgrund von geburtsvorbereitenden Veränderungen am Muttermund und den Eihäuten wieder nachweisbar sein.

Der Nachweis kann mit 3 Testmethoden
erfolgen (Hologic, Marlborough, MA, USA)

- Schnelltest-Quickcheck fFN (qualitatives Ergebnis)
- Qualitativer rapid-fFN-TLI IQ-Test (Cut-off 50 ng/ml): positiv/negativ (ca 20 min)
- Quantitativer rapid-fFN-10Q-Test: Angabe des quantitativen fFN-Ergebnisses in ng/ml (ca 10 min)

Bezüglich einer Frühgeburt innerhalb der nächsten 7–10 Tage nach qualitativer Testung ergeben sich eine Sensitivität und Spezifität

von 76,7 % bzw. 82,7 % (Desphande et al. 2013).

Die Anwendung des fFN-10Q-Testes ermöglicht die Quantifizierung des fFN-Gehalts im ZVS. Bei einem Cut-off <10 ng/ml besteht ein niedriges Risiko für eine Frühgeburt und bei Cut-off ≥ 200 ng/ml kommt es zu einer zweifachen Erhöhung des PPV bzgl. einer Frühgeburt vor vollendeten 34 SSW (Abbott et al. 2013). Bei asymptomatischen Schwangeren zeigt sich, dass bei einem Cut-off von <10 ng/ml das Risiko einer Entbindung <34 SSW dem aller hospitalisierten Schwangeren entsprach (2,7 % vs. 3,3 %). Bei einer vorzeitigen Zervixreifung <25 mm werden 9,5 % der Patientinnen mit einem negativen fFN (<10 ng/ml) bzw. 55,1 % mit einem positiven fFN (>200 ng/ml) ($p < 0,001$) vorzeitig entbunden (Hezelgrave et al. 2016). Je höher das fFN-Ergebnis, umso größer auch die Wahrscheinlichkeit einer vorzeitigen Geburt. Die Kombination von transvaginalen Ultraschall und fFN verbessert bei einer Zervixlänge von 15–30 mm die Identifikation derjenigen Schwangeren, welche nicht innerhalb der nächsten 7 Tage entbunden werden (van Baaren et al. 2014).

Die QUIPP-App (nicht als Medizinprodukt zugelassen und zertifiziert) kombiniert den quantitativen fFN-Tests mit der TVUS bei symptomatischen Schwangeren zur Berechnung eines individuellen Frühgeburtsrisikos innerhalb der folgenden 7, 14 oder 28 Tage bzw. des Frühgeburtsrisikos vor 30, der 34 bzw. 37 Schwangerschaftswochen.

Quipp. Available at: ► www.quipp.org.

Testdurchführung Bei der Spekulum-einstellung wird der Abstrich aus dem hinteren Scheidengewölbe entnommen. Innerhalb der vorausgegangenen 24 h darf keine Manipulation durch eine vaginale Untersuchung, Zervixsonografie oder Geschlechtsverkehr stattgefunden haben. Neuere Arbeiten zeigen, dass eine Vaginalsonografie direkt vor Testung keinen Einfluss auf das qualitative (Ben-Haroush et al. 2010) bzw. quantitative Testergebnis haben (Golic et al. 2017). Eine vaginale Blutung beeinflusst allerdings das Testergebnis.

12.4.4 Phosphoryliertes „insulin-like growth factor-binding protein-1“ (phIGFBP-1)

phIGFBP-1 ist ein 25 kDa Protein, welches in der fetalen Leber und von Deziduazellen freigesetzt wird. Im Fruchtwasser liegt es in Konzentrationen von 10,5–350 mg/l vor (Rutanen et al. 1993). Eine Lösung der Eihäute von der Dezidua führt zu einer vermehrten Freisetzung. Ein Nachweis ist ab 10 µg/l möglich. Zur Prädiktion einer Frühgeburt zwischen 22 und 36 SSW wird ein positives Testergebnis ab 30 µg/l angenommen (Bittar et al. 2007). Bei symptomatischen Patientinnen zeigt sich ein positiver prädiktiver Wert zwischen 16 und 20 % und ein negativer prädiktiver Wert bei 88–96 % (Altinkaya et al. 2009; Brik et al. 2010; Pirsig 2003). Das Testergebnis kann durch eine vaginale Blutung beeinflusst werden, nicht jedoch durch Samenflüssigkeit. Der Nachweis erfolgt nach 22 SSW. Bei einer phIGFBP-1-Konzentration ≥ 10 mg/l ist das Risiko einer Frühgeburt um das zehnfache höher, als bei einem Nachweis < 10 mg/l (Kekki et al. 2001).

Die gepoolte Sensitivität und Spezifität liegen bezüglich einer Frühgeburt innerhalb der nächsten 7 Tage bei 67 % bzw. 77 % (Conde-Agudelo und Romero 2016). Bei Einlingsschwangerschaften mit einer Zervix ≤ 30 mm und einem positiven Testergebnis steigt die Wahrscheinlichkeit einer Entbindung innerhalb von 7 Tagen von 17,8 % (vor dem Test) auf 54,4 %, bei einem negativen Test sinkt diese auf 6,1 %.

Der NPV für eine Frühgeburt innerhalb der nächsten 7 Tage wird mit 92–98,5 % angegeben.

Actim PARTUS (Medix Biochemica [Finnland]) ist ein Schnelltestverfahren, welches mittels Einschnitt-Membranimmunoassay durch den Einsatz

zweier monoklonaler Antikörper phIGFBP-1 im zervikovaginalen Sekret nachweisen kann.

Testdurchführung Die Testdurchführung erfolgt im Vaginalsekret des hinteren Scheidengewölbes. Nach einer Entwicklungszeit von 5 min kann das qualitative Testergebnis abgelesen werden. Vorausgegangener Geschlechtsverkehr scheint das Ergebnis nicht zu beeinflussen.

12.4.5 Plazentares α -Mikroglobulin-1 (pAMG-1)

PAMG-1 ist ein 34 kDa großes Protein, welches im Blut, Fruchtwasser und ZVS nachweisbar ist. Im Fruchtwasser ist pAMG-1 im Vergleich zum Zervikovaginalsekret während der gesamten Schwangerschaft tausendfach erhöht (2000–25.000 ng/ml versus 0,05–2,0 ng/ml) und daher mit einer Spezifität und Sensitivität von 99 % bzw. 88–100 % ein Marker für den vorzeitigen Blasensprung (ZVS $> 5,0$ ng/ml). Bei einem erhöhten Frühgeburtsrisiko ist es bei stehender Fruchtblase nachweisbar. Hierfür gibt es zwei erklärende Ansätze. Es wird vermutet, dass durch inflammatorische Prozesse im Zusammenhang mit dem Auftreten vorzeitiger Wehen PAMG-1 durch Mikroperforationen oder präexistierende Poren der Eihäute in das ZVS gelangt. Dabei führen intraamniale Infektionen zu einer vermehrten Bioverfügbarkeit von Enzymen, die die extrazelluläre Matrix der Eihäute angreifen und abbauen. Ein zweiter Ansatz postuliert, dass durch den erhöhten intrauterinen Druck bei vorzeitigen Wehen Fruchtwasser als Transsudat durch präexistierende Poren der Eihäute gelangt. Daten zeigen ein deutlich verkürztes Test-Entbindungsintervall (3,9 d versus 32,1 d). Unabhängig vom Schwangerschaftsalter zeigen sich für eine Entbindung innerhalb der

nächsten 7 Tage eine Sensitivität von 45,5–90 % und eine Spezifität von 90,9–93,8 %, ein NPV von 83,3–97,4 % und ein PPV von 62,5–78,3 %. Bezogen auf eine Entbindung <14 Tage erhöht sich der PPV auf 75–87 % bei einem NPV von 79,2–93,6 % mit einer Sensitivität und Spezifität von 44,4–80 bzw. 93,4–96,1 % (Nikolova et al. 2015). PAMG-1 wird mittels eines Schnelltestes „PARTOSURE time to delivery“ (AmniSure International, Boston, Ma, USA) im ZVS nachgewiesen.

Testdurchführung Der Abstrich sollte zwischen 20+0 bis 36+6 SSW vor dem TVUS bzw. einer digitalen Untersuchung bzw. frühestens 6 h danach entnommen werden. Kleine Mengen Blut, Urin und Sperma sowie vaginale Infektionen beeinflussen das Testergebnis nicht. Die Entnahme erfolgt wie bei den beiden vorausgegangenen Tests, in dem der sterile Tupfer für 30 s 5–7 cm tief in die Vagina eingeführt wird. Hierbei ist keine Spekulumuntersuchung notwendig. Nach 5 min ist das Ergebnis ablesbar.

➤ Bei Patientinnen mit einer Zervixlänge zwischen 15 und 30 mm kann die zusätzliche Anwendung von Biomarkern zu einer besseren Identifikation des Risikokollektives beitragen.

12.4.6 Vaginale pH-Selbstmessung

Die vaginale pH-Wert-Selbstmessung (Hoyme 2005) ermöglicht eine frühestmögliche Erkennung von pH-Wert-Abweichungen im Sinne eines Screenings zur Entdeckung der bakteriellen Vaginose und kann so zu einer weiteren Diagnostik führen. Als allgemeines Verfahren hat sie jedoch keinen diagnostischen Stellenwert (AWMF 2019). Um diesen Effekt erzielen zu können, ist ein frühzeitiger Beginn der pH-Selbstmessung im Schwangerschaftsverlauf (bis zur 16. SSW) von Bedeutung (Bitzer et al. 2011). Der Referenzbereich liegt zwischen 3,8 und maximal 4,5.

12.5 Therapie der drohenden Frühgeburt

12.5.1 Indikationen

Details über Indikationen und Kontraindikationen sind in der Übersicht dargestellt.

Indikationen und Kontraindikationen zur Therapie der drohenden Frühgeburt

■ Indikationen:

- 22+0 bis 23+6 SSW individuelle Entscheidung nach interdisziplinärer Beratung
- 24 SSW bis 34 SSW (33+6)
- Vorzeitige Wehen (schmerzhaft, palpabel, >30 s, >3/30 min) und
- Vorzeitige Zervixreifung/-verkürzung

■ Kontraindikationen:

- >34+0 SSW
- Intrauterine Infektion/Amnioninfektionssyndrom (AIS)
- Fetale letale Fehlbildung
- Intrauteriner Fruchttod
- Maternale Erkrankung

12.5.2 Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit

Zwischen 20+0 und 26+0 SSW sollte eine intrauterine Verlegung in ein Perinatalzentrum der Maximalversorgung erfolgen. Eine interdisziplinäre Beratung der Eltern durch Geburtsmediziner und Neonatologen kann so individuelle Entscheidungs- und Therapieoptionen aufzeigen.

Sowohl ein proaktives als auch ein palliatives Vorgehen muss hinsichtlich der Risiken und Chancen für die Schwangere und den Feten diskutiert werden. Die Beratung ist bezüglich der Teilnehmer, Zeitpunkt und Inhalt zu dokumentieren und muß bei Veränderung

des Befundes kurzfristig wiederholt werden (ACOG 2017; AWMF 2014). Das NICHD Neonatal Research Network (NRN) hat von 1998–2003 an 4446 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von 400–1000 g zwischen und 22 und 25 vollendeten Wochen einen frei verfügbaren Algorithmus erarbeitet: ► https://www.nichd.nih.gov/about/org/der/branches/ppb/programs/epbo/Pages/epbo_case.aspx.

SSW	
<22 + 0/7	– bis auf Einzelfälle bestehen derzeit keine reellen Möglichkeiten, diese Kinder am Leben zu halten – medizinische Maßnahmen sind in der Regel als aussichtslos einzustufen
22 + 0/7 – 22 + 6/7	– Überleben mit z. T. erheblicher Morbidität – Keine Aussagen zum Langzeitverlauf möglich – primär auf Lebensverlängerung dieser Kinder zielende Behandlung – nur auf ausdrücklichen Wunsch der Eltern, nach ausführlicher-interdisziplinärer Beratung im vollen Bewusstsein der hohen Risiken – die Möglichkeiten einer palliativen Therapie müssen erläutert werden
23 + 0/7 – 23 + 6/7	– in spezialisierten Zentren kann eine Überlebenschance > 50 % erreicht werden – zum Teil mit schwerwiegenden Gesundheitsstörungen, mit u. U. lebenslanger Hilfe durch andere Personen – Gesamtprognose ist von Schätzwert, Geschlecht, Einlings- oder Mehrlingschwangerschaft, fetaler Lungenreife und Entbindungsort abhängig – bei der gemeinsam zu findenden und zu tragenden Entscheidung über eine lebenserhaltende oder palliative Therapie muss dies berücksichtigt werden

SSW	
24 + 0/7 – 24 + 6/7	– die Überlebenschancen behandelter Frühgeborener in diesem Alter sind so hoch, dass im Regelfall eine lebenserhaltende Therapie anzustreben ist – unabhängig vom Gestationsalter sind eine Therapiezieländerung und ein palliatives Vorgehen bei schwersten angeborenen oder perinatal erworbenen Gesundheitsstörungen im Konsens mit den Eltern gerechtfertigt bzw. zu prüfen
Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit (AWMF Leitlinien-Register Nr. 024-019) (2014)	

12.5.3 Tokolyse

Eine Tokolyse ist beim Auftreten vorzeitiger zervixwirksamer Wehen bei drohender Frühgeburt ohne fetale oder maternale Beeinträchtigung indiziert. Der Effekt der Tokolyse besteht in der Verlängerung der Schwangerschaft um 2–7 Tage gegenüber einem Placebo. Nach 34 + 0 SSW sinkt die kindliche Mortalität und Morbidität deutlich, sodass eine Risiko-Nutzen-Abwägung bezüglich der Nebenwirkungen eine Tokolyse nicht mehr rechtfertigt. Auch beim Amnioninfektionssyndrom (► Abschn. 12.7) ist eine Tokolyse kontraindiziert.

Derzeitige Tokolytika wie Nifedipin (Meyer et al. 1990), Atosiban (Husslein et al. 2007) und Indometacin (Cox – Inhibitoren) (Loe et al. 2005) sind vermutlich äquieffektiv in der Hemmung vorzeitiger Wehen (► Tab. 12.6). Atosiban wird als first line Tokolytika empfohlen (Di Renzo et al. 2017).

Im angloamerikanischen Raum und zunehmend auch in Deutschland werden derzeit Kalziumantagonisten („off-label use“, niedriger Preis, p.o.) und Oxytocinantagonisten (zugelassen, hoher Preis, nebenwirkungsarm, i.v.) favorisiert (RCOG 2011a). Prostaglandinsyntheseshemmer wie z. B. Indometacin werden aufgrund der Gefahr eines möglichen vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus nur kurzfristig und nicht nach 32 SSW eingesetzt (Amin et al. 2007).

Für Magnesiumsulfat fehlt ein Wirkungsnachweis. Hinweise auf eine vermehrte perinatale Sterblichkeit sind bisher nicht ausgeräumt worden, sodass Magnesium als Tokolytikum nicht mehr empfohlen werden sollte. Bei niedrigerer Dosierung (4 g initial i.v.; ED 1 g/h über 24 h; Σ <28 g) ist Magnesiumsulfat allerdings mit einer Neuroprotektion des fetalen ZNS assoziiert (Crowther et al. 2017; ACOG 2016).

Bei der Auswahl des geeigneten Tokolytikums sollten maternale und fetale Risiken abgewogen werden. Hierbei sind die SSW, mütterliche Grunderkrankungen und die Tatsache einer Mehrlingsschwangerschaft zu berücksichtigen.

➤ Wichtig

Die Anwendung von Tokolytika (Atosiban, Nifedipin, Indometacin, Betasympathomimetika) verlängert die Schwangerschaft gegenüber Placebo signifikant um 2–7 Tage, jedoch ohne Einfluss auf die perinatale Morbidität. (Gyetvai et al. 1999) (EL Ia).
Es gibt jedoch keine Evidenz, dass eine Dauertokolyse in der klinischen Routine effektiver als eine Tokolyse über 48 h ist (Di Renzo et al. 2006). Ausgenommen sind Einzelfälle, wie z. B. bei Plazenta praevia.

Zusammenfassung nach AWMF

Indikation	Kontraindikation
- spontane, regelmäßige Wehen $\geq$ 4/20 Min. und - Verkürzung der funktionellen Zervixlänge (TVUS) und/oder Muttermunderöffnung	- intrauteriner Fruchttod - letale fetale Fehlbildung - schwere Präeklampsie/ Eklampsie mit Notwendigkeit zur Entbindung - Blutungen der Mutter mit hämodynamischer Instabilität - Intrauterine Infektion/ Chorioamnionitis - Gestationsalter < 22+0 und > 34+0 SSW - Pathologisches CTG - Plazentalösung mit Notwendigkeit zur Schwangerschaftsbeendigung - Muttermunderöffnung > 4 cm - Kontraindikationen der Tokolytika

■ Tab. 12.1 Dosierung von Atosiban

Initial	6,75 mg über 1 min als Bolus langsam i.v.
Auf-sättigung	18 mg/h über 3 h (300 µg/min)
Erhaltungsdosis	6 mg/h über 15–45 h i.v. (100 µg/min)

12.5.3.1 Oxytocinantagonisten (Atosiban)

Durch die kompetitive Bindung an den Oxytocinrezeptor wird dieser gehemmt und die Oxytocinwirkung blockiert.

Gegenüber Placebo zeigt sich der Oxytocinantagonist Atosiban signifikant effektiver in der Verlängerung der Schwangerschaft um 24 h bis 7 Tage (Romero et al. 2000). Eine Veränderung des perinatalen Ausgangs zwischen den beiden Gruppen war nicht nachweisbar. Kontraindikationen gegen die Anwendung von Atosiban sind nur bei Überempfindlichkeit gegeben. Bei gleicher Effektivität von Atosiban und verschiedenen β -Sympathikomimetika zeigen sich sowohl weniger Kontraindikationen als auch ein geringeres Nebenwirkungsprofil, jedoch treten auch hier Palpitationen, Tachykardie, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen auf (The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group 2001). Die Dosierung zeigt ■ Tab. 12.1.

12.5.3.2 Kalziumantagonisten (Nifedipin)

Kalziumantagonisten blockieren den Einstrom von Kalziumionen durch die Zellmembran und blockieren die Freisetzung von intrazellulärem Kalzium aus dem endoplasmatischen Retikulum. Dadurch erhöht sich der Kalziumausstrom aus der Zelle. Durch die Abnahme von intrazellulärem freiem Kalzium wird die kalziumabhängige Phosphorylierung der Myosinkinase blockiert und führt so zu einer myometrischen Relaxation und zur peripheren Vasodilatation.

■ Tab. 12.2 Dosierung von Nifedipin

Initial (Aufsättigung)	10 mg p.o. alle 20 min mit bis zu 4 Dosen
Erhaltungsdosis	20 mg alle 4–8 h p.o. Nifedipin retard 30/60 bis zu 3× tgl.
Höchstosis	150 mg/d

Bei maternaler Hypotonie, linksventrikulärer Dysfunktion, koronarer Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz sollte Nifedipin nicht angewendet werden. Durch die Kombination von Nifedipin und intravenösem Magnesium sind maternale Todesfälle sowie schwere Hypotension u. Aremdepression beschrieben (Verhaert und Van Acker 2004). Mögliche maternale Nebenwirkungen sind Übelkeit, Flush, Kopfschmerz, Palpitationen, ein reduzierter mittlerer arterieller Blutdruck mit einem Anstieg der Herzfrequenz.

Kalziumantagonisten sind nicht zur Behandlung vorzeitiger Wehen zugelassen und müssen daher im Off-label-use angewendet werden (Dosierung ■ Tab. 12.2).

12.5.3.3 Prostaglandinsynthesehemmer (Indometacin)

Prostaglandinsynthesehemmer inhibieren COX-2-Enzyme und damit die Synthese von Prostaglandinen. Prostaglandine führen zu einer endogenen Stimulation des Myometriums.

Das am meisten verwendete Medikament ist Indometacin. Kontraindikationen sind gastrointestinale Ulzera, medikamentös induziertes Asthma, hämatologische, renale oder hepatische Störungen. Das Nebenwirkungsprofil ist gering. Es können Schwindel, Übelkeit und Erbrechen auftreten.

Bei einer Anwendung >48 h wurden fetale Komplikationen wie eine persistierende fetale Anurie, renale mikrozystische Läsionen intraventrikuläre Blutungen III°–IV°; NEC, periventrikuläre Leukomalazien und neonatale Todesfälle beschrieben. Nach 32 SSW ist in bis zu 20–50 % der Fälle eine Konstriktion

■ Tab. 12.3 Dosierung von Indometacin

Initial	50–100 mg Indometacin rektal oder p.o.
Erhaltungsdosis	25–50 mg alle 4–8 h bis max. 48 h (maximal 150 mg tgl.)

bzw. ein vorzeitiger Verschluss des Ductus Botalli aufgetreten (Moise et al. 1988). Prostaglandinsynthesehemmer sind nicht zur Behandlung vorzeitiger Wehen zugelassen. Die Anwendungsdauer sollte im „off label use“ auf 48 h begrenzt werden (Dosierung ■ Tab. 12.3). Eine Fruchtwasserkontrolle muß vor Therapiebeginn und nach 48–72 Stunden erfolgen.

12.5.3.4 β-Sympathikomimetika (Fenoterol)

β-Sympathikomimetika hemmen die myometrische Kontraktionsbereitschaft durch eine Bindung an zellmembranständige β-adrenerge Rezeptoren und erhöhen so intrazelluläres cAMP. cAMP inhibiert die Phosphorylierung der Myosinkinase.

Eine Schwangerschaft kann hierdurch signifikant um 24 h bis 7 Tage verlängert werden, ohne jedoch die neonatale Komplikationsrate zu verbessern (Fisk 2003).

Kontraindikationen sind maternale kardiovaskuläre Erkrankungen, ein Hypertonus, ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus und eine Hyperthyreose. Das Nebenwirkungsprofil ist für verschiedene β-Sympathikomimetika unterschiedlich. In Deutschland ist nur Fenoterol zur Tokolyse zugelassen. Häufige maternale Nebenwirkungen sind Palpitationen, Tremor, Übelkeit, Kopfschmerzen und Thoraxschmerzen. In Kombination mit der gleichzeitigen Applikation von Glukokortikoiden kann es in Einzelfällen zu einem Lungenödem kommen (Gyetvai et al. 1999).

In den ersten 48 h hat eine bilanzierte Flüssigkeitszufuhr zur Vermeidung der Hyperhydratation und des Lungenödems, insbesondere bei gleichzeitiger Lungenreifeinduktion, zu erfolgen.

■ **Tab. 12.4** Dosierung des β -Sympathomimetikums Fenoterol

Kontinuierliche Gabe	Initial	2 $\mu\text{g}/\text{min}$
	Steigerung bis maximal	4 $\mu\text{g}/\text{min}$
Bolustokolyse	Initial	3–5 $\mu\text{g}/\text{min}$ alle 3 min i.v. 3 μg ≤ 60 kg KG 4 μg 60–79 kg KG 5 μg ≥ 80 kg KG
	Bei nachlassenden Wehen	Reduzierung auf alle 6, 12, 24 min
	Spätestens nach 24 h	Reduzierung auf alle 12 min
	Spätestens nach 48 h	Reduzierung auf alle 24 min

Zum Ausschluss einer maternalen Herzerkrankung oder Rhythmusstörung ist vor Applikation ein EKG zu schreiben. Bei bestehender Präeklampsie, Mehrlingsschwangerschaft oder erfolgter Bluttransfusion sollte ein anderes Tokolytikum verwendet werden.

Die Bolustokolyse mit Fenoterol ist eine nebenwirkungsärmere Alternative zur kontinuierlichen Infusion von Fenoterol (Herzog et al. 1999; ■ Tab. 12.4). Ein Nachweis für die Effektivität einer oralen Tokolyse mit Fenoterol fehlt; sie sollte daher nicht durchgeführt werden.

■ **Tab. 12.5** Dosierung von Nitroglycerin

Initial	10 mg Nitroglycerinpflaster
	Wechsel alle 24 h
Erhaltungsdosis	1–2 Pflaster à 50 mg/24 h 1–2 $\times$ 10 mg/24 h

Therapiebeginn bei bis zu 70 % der Patientinnen ausgelöst werden können (Schleussner et al. 2003). Zusätzlich können Hypotonie und orthostatische Dysregulation auftreten sowie Muskel- und Gelenkschmerzen und Unverträglichkeiten im Bereich der Pflasterklebestellen.

! Cave

Daher sollte auf die Anwendung bei bekannter Hypotonie und kardiovaskulären Erkrankungen verzichtet werden.

NO-Donatoren sind nicht zur Behandlung vorzeitiger Wehen zugelassen.

Die Dosierung von Nitroglycerin zeigt

■ **Tab. 12.5.**

12.5.3.6 Zusammenfassung

Die Tokolyse ist in der Übersicht sowie ■ **Tab. 12.6** zusammenfassend dargestellt.

Tokolyse

- Bei vorzeitigen Wehen und fehlenden Kontraindikationen ist zwischen 22 + 0 und 34 + 0 SSW eine Tokolyse angezeigt.

12.5.3.5 Stickstoffmonoxiddonoren

Stickstoffmonoxiddonoren wie Nitroglycerin relaxieren die glatte Muskulatur. Während der Schwangerschaft wird die Ruhigstellung des Myometriums über eine Erhöhung der cGMP-Freisetzung mit einem konsekutiven verstärkten Kalziumausstrom aus der glatten Muskelzelle mit nachfolgender Erschlaffung der Muskulatur gewährleistet.

Bei transdermaler Anwendung wurde bisher eine gleiche tokolytische Wirksamkeit über 48 h und 7 Tage im Vergleich zur Anwendung von β -Sympathomimetika erreicht mit einer signifikant niedrigeren Frühgeburtsrate vor 37 SSW.

Bei derzeit noch nicht ausreichend eindeutiger Studienlage sollte der Einsatz nicht in der klinischen Routine erfolgen. Kontraindikationen sind bekannte rezidivierende Kopfschmerzen und eine Migräne, da diese durch eine Gefäßweitstellung der zerebralen Arterien noch verstärkt werden und bei

■ **Tab. 12.6** Zusammenfassung Tokolyse (AWMF)

	Wirkung	Nebenwirkung	Zulassung	Applikation
β-Mimetikum (Fenoterol)	Ja	+++	Zugelassen	2 µg/min bis max 4 µg/min Bolus: 3–5 µg/min alle 3 min i.v.
Oxytocin- antagonisten (Atosiban)	Ja	+	Zugelassen	6,75 mg über 1 min als Bolus 18 mg/h über 3 h 6 mg/h über 15–45 h i.v.
Kalzium- antagonisten (Nifedipin)	Im direkten Vergleich ja	++	Nicht zugelassen	10 mg p.o. alle 20 min (bis zu 4 Applikationen/Tag), dann 20 mg alle 4–8 h
Indometacin	Ja	+ (maternal) ++(fetal, keine Anwendung >30/32. SSW)	Nicht zugelassen	Für 48 h 50 mg p.o. dann 25 mg alle 4–6 h Rektal: 100 mg, dann 25 mg alle 4–6 h
NO-Donatoren	Datenlage nicht ein- heitlich	+ bis ++	Nicht zugelassen	Transdermal: 1–2 Pflaster mit 50 mg bzw. 10 mg/24 h
Magnesium	Nein!	+++	Zugelassen	i.v.

- Tokolytikum der 1. Wahl ist Atosiban.
- Eine Dauertokolyse für >48 h ist in der klinischen Routine nicht angezeigt.
- Für eine orale Tokolyse mit β-Sympathikomimetika und/oder Magnesium fehlt der Effektivitätsnachweis; diese sollte deshalb nicht durchgeführt werden.
- Eine Kombination von Tokolytika sollte nicht erfolgen.
- Eine Kombination von Tokolytika und Progesteron p.o./ vag. sollte nicht erfolgen.

Bei drohender oder medizinisch indizierter Frühgeburt (Crowley 1995), bei vorzeitigem Blasensprung (Harding et al. 2001) und intrauteriner Wachstumsrestriktion sollte ab dem Erreichen der Lebensfähigkeit zwischen (23+5) 24+0 und 33+6 SSW die Lungenreifeinduktion (LRI) erfolgen, sofern eine Frühgeburt vor 34 vollendeten SSW erwartet wird. Diese führt zur Reduktion von neonatalen Atemnotsyndromen, nekrotisierender Enterokolitis und intraventrikulären Hirnblutungen und ist bei einmaligem Zyklus nicht mit signifikanten maternalen oder kurzfristigen fetalischen Nebenwirkungen assoziiert (Robert und Dalziel 2017). Bei geplanter Maximaltherapie sollte auch eine Applikation < 24+0 SSW erfolgen (AWMF).

Das ideale Therapie-Geburts-Intervall ist >24 h und <7 Tage.

Eine einmalige Wiederholung ist im Einzelfall bei Patientinnen mit drohender Frühgeburt und mit erfolgter Lungenreifeinduktion vor 29+0 SSW zu diskutieren (RCOG 2010b; ACOG 2012; WHO 2015). Studien zeigen weder einen ungünstigen noch protektiven Einfluss von wiederholten

12.5.4 Lungenreifeinduktion

- Bei vorzeitigem Wehen, mit einer Cx > 30 mm oder von 15–30 mm in Kombination mit einem negativen Test für Fibronektin, pHIGFBP-1 oder PAMG-1 sollte keine Lungenreifeinduktion alleine aufgrund der Wehentätigkeit erfolgen. Das Risiko für eine Frühgeburt in den nächsten 7 Tagen ist gering (< 5 %).

Tab. 12.7 Dosierung von Betamethason. (Nach AWMF)

Initial	12 mg Betamethason i.m.
Nach 24 h	Einmalige Wiederholung mit 12 mg

Kortikosteroidgaben auf die neurologische Entwicklung. Im Tierversuch führt eine wiederholte antenatale Gabe von Kortikosteroiden jedoch zur fetalen Wachstumsrestriktion, negativen Effekten der Myelinisierung und zur Beeinträchtigung der hypothalamisch-hypophysären Nebennierenachsenfunktion. Derzeit existiert daher weiterhin kein allgemeingültiger Konsens bezüglich wiederholter Kortikosteroidgaben (Guilherme et al. 2009), wenngleich in der klinischen Routine die wiederholte Gabe von Glukokortikoiden derzeit möglichst vermieden wird (Braun 2016).

- **Es ist gesichert, dass die Lungenreife-induktion mit Betamethason (2×12 mg) im Zeitraum 24–34 SSW die perinatale Morbidität und Mortalität signifikant reduziert (Robert und Dalziel 2017) (EL Ia).**

Die Dosierung von Betamethason zeigt **Tab. 12.7**. Alternativ kann Dexamethason 6 mg in 4 Dosen im Abstand von 12 h i.m. verabreicht werden (RCOG 2010b).

12.5.5 Antibiotika

Eine generelle Gabe eines Antibiotikums ohne nachgewiesene Infektion (bei stehender Fruchtblase) zur Prävention einer Frühgeburt ist nicht indiziert (Flenady et al. 2013). Hierdurch wird kein Vorteil für den neonatalen Ausgang erreicht (Kenyon et al. 2013).

- **Bei nachgewiesener bakterieller Vaginose, systemischen Infektionen oder einem Amnioninfektionssyndrom sowie nach vorzeitigem Blasensprung ist die Antibiotikatherapie obligatorisch.**

Tab. 12.8 Dosierung von Antibiotika. (Nach ACOG 2009)

Erythromycin	4×400 mg/d p.o.
Amoxicillin-Clavulansäure	2×1000 mg/d p.o.
Cephalosporine Gruppe 2	z. B. Cefuroxim $2-3 \times 1,5$ g i.v., ggf. in Kombination mit
Metronidazol	Metronidazol 2×500 mg i.v.; 2×400 mg p.o.

Eine generelle Empfehlung des ACOG (2009) bei symptomatischen Patientinnen ist in **Tab. 12.8** dargestellt.

- **Bei der Anwendung von Cephalosporinen muss die Enterokokkenlücke bedacht werden und ggf. eine Kombination mit Metronidazol erfolgen.**

12.5.5.1 Bakterielle Vaginose

Aszendierende Infektionen in der Schwangerschaft erhöhen das Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung, vorzeitige Wehen, eine Frühgeburt, eine Endometritis post partum und Wundinfektionen. Die bakterielle Vaginose stellt eine polymikrobielle Kolonisation der Scheide dar.

Durch die Behandlung der bakteriellen Vaginose <22 SSW mit Clindamycin konnte die Rate an späten Fehlgeburten und Entbindungen <37 SSW um 40 % bzw. 80 % gesenkt werden (Lamont et al. 2011).

Die Diagnostik erfolgt über den Nachweis von dünnflüssigem, homogenem Fluor bei einem vaginalen pH-Wert >4,5, Amingeruch des Fluors (insbesondere nach Alkalisierung) nach Applikation von 10 %iger Kalilauge (KOH) und/oder dem Nachweis von „clue cells“ und fehlenden Laktobazillen im Nasspräparat (0,1 % Methylenblau-Lösung). Die Therapie zeigt **Tab. 12.9**.

Ansäurende Behandlungen (Milchsäure, Vitamin C, Desinfektiva, Laktobazillenpräparate) sind bei anamnestischem

■ **Tab. 12.9** Dosierung bei bakterieller Vaginose in der Schwangerschaft (Nach AWMF 2019)

1. Trimenon	Lokale Therapie	Aufbau der Vaginalflora durch Milchsäurepräparate oder Laktobazillen
		Clindamycin 2 × 300 mg, 7 Tage p.o.
		Metronidazol 500–1000 mg intravaginale Einmaltherapie (strenge Indikationsstellung)
2. + 3. Trimenon	Lokale Therapie, systemische Therapie möglich	Clindamycin 5 g 2 % für 7 Tage lokal intravaginal
		Metronidazol 500–1000 mg intravaginal (Einmalgabe); 2 × 100 mg intravaginal für 7 Tage
	Metronidazol	100 mg p.o. 2x tgl. für 7 Tage 250 mg p.o. 3x tgl. für 7 Tage

Risiko für eine Frühgeburt, bei wiederholt nachgewiesenen pathogenen Keimen und Frühgeburtsbestrebungen und bei der Langzeitbehandlung zu diskutieren; dies ist jedoch nicht evidenzbasiert. Eine Partnerbehandlung wird derzeit nicht empfohlen.

nachgewiesene Wehen und/oder vorzeitigen Blasensprung oder ein „Sanierungsversuch“ bei GBS-Besiedlung ist nicht effektiv. Bei symptomatischen Patientinnen und bei nachgewiesener Bakteriurie sollte eine Antibiotikatherapie mit β -Laktamantibiotika über 7 Tage erfolgen (■ Tab. 12.10).

12.5.5.2 Streptokokken der Gruppe B (GBS)

Bei 10–30 % der symptomlosen Schwangeren können im Bereich der Vagina und/oder des Anus GBS nachgewiesen werden. In Deutschland beträgt die GBS-Besiedlungsrate durchschnittlich 16 % (Brimil et al. 2006). Dabei wird zwischen einem vorübergehenden, intermittierenden und chronischen Auftreten unterschieden. Ein allgemeines Screening in der Schwangerschaft wird zwischen 35 + 0 und 37 + 0 SSW bzw. 32–24 SSW bei Mehrlingen empfohlen (AWMF, RCOG 2017). Eine prophylaktische Antibiotikagabe ohne

Indikation zur intrapartalen Antibiotikatherapie

- Geburt vor 37 + 0 SSW
- Vorausgegangene Geburt eines an GBS erkrankten Kindes
- Fieber unter der Geburt $\geq 38,0^\circ\text{C}$ (Kerntemperatur)
- Blasensprung $\geq 18\text{ h}$ ($>37 + 0\text{ SSW!}$)
- GBS im Anogenitalbereich zum Zeitpunkt der Geburt
- GBS-Bakteriurie während der Schwangerschaft

■ **Tab. 12.10** Dosierung von Antibiotika bei positivem GBS-Status

Penicillin G	Initial 5 Mio. IE i.v., dann 2,5 Mio. IE i.v. alle 4 h bis zur Entbindung
Ampicillin	Initial 2 g i.v., dann 1 g i.v. alle 4 h
Cefazolin	Initial 2 g i.v., dann 1 g alle 8 h bis zur Entbindung
Cephalosporin	Cephalosporine der 2. Generation in entsprechender Dosierung
Clindamycin	900 mg i.v. alle 8 h bis zur Entbindung

12.5.6 Progesteron

Für die Behandlung einer drohenden Frühgeburt zeigen Studien, dass intramuskuläres 17α -Hydroxyprogesteron einen schwangerschaftsverlängernden Effekt aufweist. Am Myometrium führt es zu einer niedrigeren Kontraktionsrate und einer erhöhten Auslöschschwelle für Wehen, reduziert die Spontanaktivität des Myometriums, die Anzahl der Oxytocinrezeptoren und die Bildung von „gap junctions“ (Spong 2007). Eine erhöhte Teratogenität ist nicht nachgewiesen (Check et al. 1986).

- ❶ Die Therapie von Schwangeren mit einer vorzeitigen Zervixreifung ≤ 25 mm mit vaginal appliziertem Progesteron reduziert die Frühgeburtlichkeit um 35 % und die sich daraus ergebende neonatale Mortalität und Morbidität um 40 %.

Die Applikation ist intramuskulär und intravaginal möglich, zeigt i.m. jedoch lokale Hauterscheinungen sowie systemische Nebenwirkungen und erhöht das Risiko eines Gestationsdiabetes um das Dreifache. Die aktuelle Empfehlung lautet daher, vaginales Progesteron (200 mg Kapseln bzw. 90 mg Gel) bei Patientinnen mit einer Risikoanamnese bereits zwischen 16 SSW und 24 SSW zu beginnen sowie bei asymptomatischen Patientinnen mit einer vorzeitigen Zervixreifung ≤ 25 mm bei 24 SSW und bis 36 SSW fortzuführen (FIGO 2015; Norman et al. 2016; Romero et al. 2016, 2017). Für die Akutsituation ist die Anwendung von Progesteron ungeeignet. Nach vorangegangener spontaner Frühgeburt empfiehlt die AWMF eine Gabe von Progesteron beginnend ab der 16+0 SSW bis zur 36+0 SSW.

12.5.7 Muttermundverschluss

Operative Methoden sind die Cerclage und der totale Muttermundverschluss; nicht-invasiv ist die Anwendung eines Pessars.

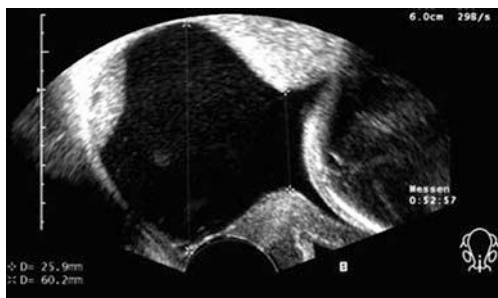
12.5.7.1 Cerclage

Der operative Verschluss der Zervix mit nicht-resorbierbarem Nahtmaterial zur mechanischen Unterstützung wird als Cerclage bezeichnet. Nach vorausgegangener Frühgeburt < 34 SSW, bestehender Einlingsschwangerschaft und einer Zervixlänge ≤ 25 mm in < 24 SSW konnte eine Reduktion der Frühgeburtsrate und eine Senkung der perinatalen Mortalität und Morbidität gezeigt werden (Owen et al. 2009; Berghella et al. 2011). Im Niedrigrisikokollektiv zeigt sich jedoch bei einer Zervixlänge < 25 mm zwischen 16 und 24 SSW bzw. < 15 mm zwischen 22 und 24 SSW keine Reduktion der Frühgeburtsrate < 35 bzw. 33 SSW (To et al. 2004). Bei Mehrlingsschwangerschaften erhöht eine Cerclage das Risiko einer vorzeitigen Entbindung (Berghella et al. 2005).

Die prophylaktische Intervention stützt sich auf die Anamnese (vorausgegangene Frühgeburten, Spätaborte). Die therapeutische Cerclage wird bei manifester Zervixreifung durchgeführt (Zervixverkürzung, Muttermunderöffnung).

Bei einem Muttermundbefund > 1 cm und stehender oder gar prolabierender Fruchtblase (Abb. 12.5) ohne Wehen kann auch notfallmäßig ein operativer Verschluss erfolgen (Notfallcerclage).

Bei aufgebrauchter Zervix soll die Indikation zurückhaltend erfolgen. Es stehen die Methoden nach Shirodkar (1955) und McDonald (1980) sowie Modifikationen derselben zur Verfügung. Perioperativ sollte eine prophylaktische Antibiotikagabe und ggf. eine Tokolyse mit Indomethacin erfolgen (RCOG 2011b).



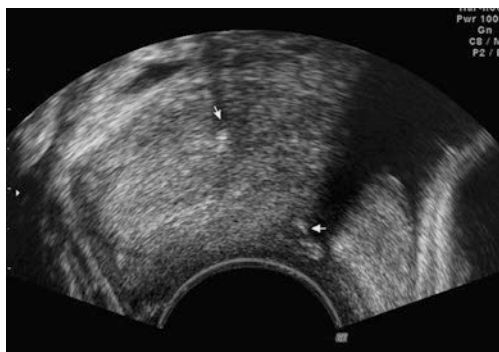
■ Abb. 12.5 Fruchtblasenprolaps

Die Durchführung einer Cerclage reduziert die Frühgeburtsinzidenz bei Patientinnen mit einer Risikoanamnese, ohne jedoch die perinatale Mortalität oder neonatale Morbidität signifikant zu reduzieren (Alfirevic et al. 2012a). Nach 25+6 SSW wird die Durchführung einer Cerclage nicht mehr empfohlen.

Der Eingriff ist immer kritisch zu diskutieren, und in jedem Einzelfall sind Nutzen und Risiken differenziert abzuwägen (Romero et al. 2006). Präoperativ müssen fetale Fehlbildungen, eine (sub-)klinische Infektion (maternales CRP, Leukozytose, Vaginal-/Zervikalabstrich, putrider Fluor), vorzeitige Wehen und eine intrauterine Inflammation auch bei stehender Fruchtblase ausgeschlossen werden. Einige amerikanische Arbeitsgruppen haben zum Ausschluss einer intrauterinen Inflammation eine Amniozentese zur invasiven Infektionsdiagnostik angewendet. Dieses Vorgehen hat sich bisher in Deutschland u. a. aufgrund der Befürchtung eines iatrogenen Blasensprungs nicht etabliert.

Nach einer Cerclage kann mittels transvaginaler Sonografie der Zervix das Operationsergebnis überprüft werden (■ Abb. 12.6).

- **Der Faden muss vor der Entbindung wieder gelöst werden, spätestens in 37+0 SSW. Nach vorangegangener spontaner Frühgeburt bzw. Spätabort(en) kann die Anlage einer prophylaktischen Cerclage erwogen werden. Der Eingriff sollte ab dem frühen 2. Trimenon vorgenommen werden (AWMF 2019).**



■ Abb. 12.6 Cerclagefäden

12.5.7.2 Totaler Muttermundverschluss

Die Indikation für einen prophylaktischen totalen Muttermundverschluss (TMV) sind ≥ 2 Spätaborte oder Frühgeburten $< 32+0$ SSW. Der TMV wurde erstmals 1981 von Saling durchgeführt (Saling 1981). Dabei wird zwischen einem frühen totalen Muttermundverschluss (FTMV) ≤ 16 SSW bei noch anatomisch weitgehend unbeeinträchtigter Zervix (sonografisch ≥ 30 mm) und einem späten TMV $> 16+0$ SSW **oder** bei kritischer Zervixlänge < 30 mm unterschieden. Bei Fruchtblasenprolaps und bei Notfallcerclage ist die zusätzliche Durchführung eines TMV möglich.

Es werden 2–3 zirkuläre intrazervikale Nähte mit resorbierbarem Nahtmaterial (z. B. synthetische monofile Fäden) nach Entfernung des glandulären Epithels im unteren Zervikalkanal (**kleiner TMV**) und ggf. zusätzlich 2 äußere Knopfnahitreihen nach Entfernung des Epithels an der Portio (**großer TMV**) gesetzt. Hierdurch soll eine Barriere gegen transzervikale Keimaszension erreicht werden. Kontraindikationen sind Infektionszeichen oder therapieresistente Wehen. Auch hier sollte perioperativ eine prophylaktische Antibiotikagabe und ggf. eine Tokolyse erfolgen.

Bei einsetzenden Wehen eröffnet sich der Zervikalkanal i. d. R. selbstständig. Die Narbe kann ggf. manuell oder wenn notwendig mit einer Kornzange oder einer Schere eröffnet werden. Postpartal kommt es zu einer schnellen Formierung der Portio und einer Heilung ohne verbleibende Defekte (Vetter und Kilavuz 2001).

12.5.7.3 Pessar

Alternativ oder bei Kontraindikationen für eine Cerclage ist die Einlage eines Pessars möglich. Die Indikation entspricht der einer Cerclage, allerdings mit geringerer Invasivität. Es kann ohne Narkose und Zervixtraumatisierung eingelegt werden, führt bei den Patientinnen jedoch zu einer verstärkten

Bildung von Fluor albus. Das Pessar kann sowohl prophylaktisch aufgrund der Anamnese als auch therapeutisch eingesetzt werden. Für Einlingsschwangerschaften mit einer Zervix ≤ 25 mm zwischen 20 und 25 SSW zeigen aktuelle Daten keine Reduktion der Frühgeburtlichkeit <37 , <34 , <32 und <28 SSW (Saccone et al. 2015). Bei einem ausgewählten Risikokollektiv kann es jedoch zu einer Frühgeburtsreduktion kommen (Nicolaidis et al. 2016; Abdel-Aleem et al. 2013; Goya et al. 2012).

Kontraindikationen sind Infektionen von Vagina und Zervix, vorzeitige Wehen, ein vorzeitiger Blasensprung und eine prolabierende Fruchtblase (■ Abb. 12.5) vor 28 SSW. Nach Erreichen von 35 + 0 SSW wird das Pessar entfernt (Kimber-Trojnar et al. 2010).

12.6 Vorzeitiger Blasensprung

Vorzeitiger Blasensprung

Als vorzeitigen Blasensprung (VBS; engl. PROM: „preterm rupture of membranes“) wird der Fruchtwasserabgang vor Einsetzen der Eröffnungswehen unabhängig von der Schwangerschaftsdauer bezeichnet. Erfolgt dieser vor 37 + 0 SSW, wird er als früher vorzeitiger Blasensprung bezeichnet (PPROM: „preterm prelabour rupture of membranes“).

12.6.1 Epidemiologie

Der vorzeitige Blasensprung tritt bei 2–5 % aller schwangeren Frauen auf und ist mit bis zu 40 % aller vorzeitigen Geburten assoziiert. Die erhöhte neonatale Morbidität und Mortalität resultiert aus der Frühgeburtlichkeit, der Lungenhypoplasie und dem Infektionsrisiko. Frauen mit einer intrauterinen Infektion werden früher entbunden

als solche ohne. Bei 1/3 aller Betroffenen konnte eine positive Fruchtwasserkultur nachgewiesen werden (Carroll et al. 1995).

12.6.2 Ätiologie

Die Ursache für einen Blasensprung ist multifaktoriell und oft nicht eindeutig zu diagnostizieren.

2/3 der vorzeitigen Blasensprünge werden durch vaginal aufsteigende bakterielle Infektionen verursacht. Durch eine Aktivierung der Arachidonsäurekaskade und der daraus resultierenden Produktion von Prostaglandinen, Leukotrienen und proinflammatorischen Zytokinen werden vermehrt Proteinasen, Kollagenasen und Elastasen freigesetzt. Dadurch kann es zur Ruptur der Fruchtblase kommen. Eine Plazentationsstörung kann eine Gewebehypoxie nach sich ziehen und eine ähnliche Aktivierung auslösen.

Generell können folgende Faktoren zu einem vorzeitigen Blasensprung führen:

- Zunahme des intrauterinen Drucks und der muskulären Wandspannung: Hydramnion, Mehrlingsschwangerschaften (Mercer et al. 1993),
- Infektion des unteren Eipols, aufsteigende Infektionen aus dem unteren Genitaltrakt,
- vorzeitige Wehen und vorzeitige Zervixreifung,
- iatrogen (Amniozentese, Cerclage).

12.6.3 Diagnostik

Der Nachweis eines vorzeitigen Blasensprungs erfolgt einerseits durch die Anamnese, andererseits durch die klinische Untersuchung. In der sterilen Spekulumuntersuchung erfolgt der Nachweis durch die Messung des pH-Wertes im Scheidensekret mit Lackmuspapier (Färbung von rot nach blau), einem Teststreifen (alkalischer pH) oder mit aufzubringender Nitrazinlösung. Des weiteren

kann mikroskopisch ein Farnkrautphänomen nachgewiesen werden. Als Schnelltestverfahren stehen der Nachweis von plazentarem α -Mikroglobulin-1 (PAMG-1) oder „insulin-like growth factor binding protein-1“ (IGFBP-1) zur Verfügung.

Die Ultraschalluntersuchung zeigt oft ein Oligo-/Anhydramnion, in Abhängigkeit von der abgelaufenen Fruchtwassermenge (RCOG 2010a).

➤ **Auf die digitale Untersuchung sollte bei der wehenfreien Patientin verzichtet werden.**

12.6.4 Management und Therapie bei vorzeitigem Blasensprung

In Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter muss das Prozedere interdisziplinär (Geburtsmedizin, Neonatologie, Psychosomatik) mit der Schwangeren bzw. den werdenden Eltern besprochen werden. Eine Entscheidung muss unter Abwägung der Lebensfähigkeit des Kindes und des Risikos für Mutter und Kind getroffen werden. Bei fehlenden Infektionszeichen steht das konservative abwartende Management zur Schwangerschaftsverlängerung im Vordergrund. Bei Gefährdung von Mutter und Kind erfolgt die aktive Schwangerschaftsbeendigung/Entbindung (AWMF).

Generell sollte eine engmaschige Überwachung von Infektionsparametern erfolgen (initial bei fehlendem Hinweis für ein TRIPLE I einmal täglich).

Eine Lungenreifeinduktion (LRI) ist zwischen dem Erreichen der Lebensfähigkeit (23+5) 24+0 und 33+6 SSW indiziert. Die prophylaktische Tokolyse ist nach Empfehlung des RCOG nicht notwendig (RCOG 2010b). Bei vorzeitigem Wehen oder der Erwartung einer Geburt innerhalb der nächsten 48 h vor 34 vollendeten SSW sollte diese jedoch erfolgen. Eine transabdominale Fruchtwasserauffüllung ist sinnlos.

Vor 34+0 SSW sollten bei asymptomatischer Patientin mit VBS schwangerschaftserhaltende Maßnahmen ergriffen werden. Darüber hinaus kann ein expektatives Vorgehen das Risiko einer neonatalen Infektion erhöhen (Naef et al. 1998).

Das Management bei vorzeitigem Blasensprung ist in der Übersicht sowie ■ Tab. 12.11 zusammenfassend dargestellt.

Vorgehen bei vorzeitigem Blasensprung

- Sterile SpekulumEinstellung (pH-Wert, IGFBP-1, PAMP-1, Lackmus)
- Zervikalabstrich (Erreger und Resistenzen; Chlamydien)
- Vaginal-/Rektalabstrich (GBS-Status)
- CTG
 - Vorzeitige Wehen
 - Fetale Tachykardie
- Sonografie
 - Vorzeitige Zervixreifung
 - „Sludge“
 - Oligo-/Anhydramnion
 - Fetale Lage, Plazentalokalisation
 - Biometrie
- Maternales Labor
 - BB (Leukozytose und Linksverschiebung), CRP (Erhöhung?)
 - Körpertemperatur
- Lungenreifeinduktion
 - 2 × 12 mg Bethamethason im Abstand von 24 h ab 23+5. SSW bis 33+6 SSW (22+0 bei Wunsch nach Maximaltherapie)
 - Kontraindikation: Indikationen zur sofortigen Entbindung
- Antibiotische Prophylaxe für 7 Tage
 - Ampicillin (2 g i.v. alle 6–8 h über 48 h), gefolgt von Amoxicillin (3 × 500 mg oder 2 × 875 mg p.o. über 5 Tage)
 - zu Beginn der Therapie einmalig ein Makrolid, z. B. Azithromycin (einmalig 1 g p.o.)

Tab. 12.11 Zusammenfassung des Vorgehens bei vorzeitigem Blasensprung

	<20 + 0 SSW	≥20 + 0 bis <24 + 0 SSW	≥24 + 0 bis <34 + 0 SSW	≥34 + 0 SSW
Prozedere	Individuelles Vorgehen nach Besprechung der kritischen Prog- nose Abwarten/Bettruhe nach Absprache Labor Regelmäßige Kontrolle der FW-Menge und Vitalität des Kindes		Abwarten Bettruhe Labor CTG Antibiotikagabe Lungenreife- induktion Ultraschall- kontrollen	Wehenbeginn <12 h: Geburt Wehenbeginn ≥12 h: Ein- leitung
Antibiotische Therapie	Keine aus- reichenden Daten		Ja	34 + 0 bis 37 + 0 SSW: GBS positiv oder unbekannt >37 + 0 SSW: GBS positiv, GBS unbekannt ≥18 h
Lungenreife- induktion	Nein	Ab 23 + 5 SSW, zwischen 22 + 0 und 23 + 5 SSW interdisziplinäre Entscheidung	Ja	Nein
Tokolyse	Nein		Bis zum Abschluss der LRI (48 h) nicht bei Amnion- infektions- syndrom	Nein
gesichertes Triple I	Schwangerschaftsbeendigung/Geburt und Antibiotikatherapie			

- Penicillin G (5 Mio I.E. i.v. als Initialdosis, gefolgt von 2,5 Mio I.E. i.v. alle 4 h)
- Ampicillin 2 g i.v. alle 6 h und Erythromycin 250 mg i.v. alle 6 h für 48 h gefolgt von Amoxicillin 250 mg p.o. alle 8 h und Erythromycin 333 mg p.o. alle 8 h über 5 Tage
- Cephalosporine (z. B. Cefuroxim 3 x 1,5 g i.v. über 48 h, gefolgt von Cefuroxim 3 x 500 mg p.o. über 5 Tage, zusätzlich einmalig 1 g Azithromycin p.o.)
- Bei Chlamydiennachweis Erythromycin 4 x 400 mg/Tag
- In Abhängigkeit des Antibiotogramms

- Tokolyse
 - Ggf. über 48 h bis zum Abschluss der Lungenreife
 - Kontraindikation: manifestes Triple I
- Thromboseprophylaxe
 - Bei eingeschränkter Bettruhe

12.7 Triple I (Intrauterine Inflammation oder Infektion oder beides)

2016 wurde durch das NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) eine neue Terminologie zur Differenzierung der „Chorioamnionitis“

eingeführt, um maternales Fieber von Infektion oder Inflammation oder beidem von der histopathologischen Diagnose zu differenzieren: Intrauterine Inflammation oder Infektion oder beides (Triple I) (Higgins et al. 2016). Triple I wird diagnostiziert bei maternalem Fieber mit einem oder mehreren der folgenden Symptome:

1. Fetale Tachykardie (>160 spm für mind. 10 min)
2. Maternale Leukozytose ($> 15.000/\text{mm}^3$)
3. Purulenter zervikaler Ausfluß
4. Biochemischer oder mikrobiologischer Nachweis einer Infektion im Fruchtwasser (AC)

Die Chorioamnionitis ist eine intrauterine Infektion der Fruchthöhle und ihres Inhalts. Hierunter werden alle prä- und subpartal auftretenden Infektionen der Eihäute, des Fruchtwassers, der Plazenta und auch des Kindes zusammengefasst. Sie wurde in klinisch und subklinisch/histologisch eingeteilt. Oft werden auch die Begriffe Amnioninfektionssyndrom (AIS) intrauterine ascendierende Infektion oder Fruchtwasserinfektion verwendet.

12.7.1 Ätiologie

Die Infektion wird durch fakultativ pathogene Keime (z. B. *Escherichia coli*, Enterokokken, Streptokokken der Gruppe B, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia trachomatis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp. und *Peptostreptokokken* spp.) und pathogene Keime (z. B. Streptokokken der Gruppe A, Listerien, Gonokokken) hervorgerufen (Halle 1994).

Prädisponierend für die Entwicklung eines Triple I sind ein vorzeitiger Blasensprung, eine vorzeitige Zervixreifung, vorzeitige Wehen, ein protrahierter Geburtsverlauf,

eine bestehende bakterielle Vaginose und Urogenitalinfektionen sowie die Besiedlung mit pathogenen Keimen.

12.7.2 Einteilung

Tabelle Klassifikation für maternales Fieber und Triple I (Higgins et al.)

Terminologie/ klinische Einteilung	Charakteristika
Isoliertes maternales Fieber	- maternale orale Temperatur $> 39.0^\circ\text{C}$, - bei oral gemessener Temperatur $\leq 39.0^\circ\text{C}$, Wiederholung nach 30 min. - bei erneut $\geq 38.0^\circ\text{C}$, besteht maternales Fieber
V.a. Triple I	- maternales Fieber unklarer Genese in Kombination mit einem der folgenden Kriterien: 1. fetale Tachykardie > 160 spm. für > 10 Min. 2. maternale Leukozytose $> 15.000/\text{mm}^3$ ohne Gabe von Kortikosteroiden 3. zervikaler purulenter Fluor
Gesichertes Triple I	- Alle o.g. Kriterien (V.a. Triple I): 1. durch Amniozentese gewonnene Amnionflüssigkeit mit positiver Gramfärbung, erhöhte Leukozytenzahl (> 30 Zellen/mm^3), 2. durch Amniozentese gewonnene Amnionflüssigkeit mit niedriger Glukosekonzentration (< 14 mg/dL), positive Bakterienkultur 3. Histopathologischer Befund einer Inflammation oder Infektion oder beidem der Plazenta, der Eihäute oder der Nabelschnur (Funisitis)

12.7.3 Klinische Symptome einer Infektion

Zeichen einer Infektion

- Temperaturerhöhung ($\geq 38^\circ\text{C}$)
- Maternale Tachykardie (≥ 100 Schläge/min)
- Fetale Tachykardie (≥ 150 Schläge/min)
- Leukozytose > 15.000
- CRP-Erhöhung
- Druckschmerzhafter Uterus
- Zunehmende Wehen
- Infiziert riechendes Fruchtwasser

Die maternale Infektion kann sub partu bis zu einer disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung (DIC) führen. Postpartal können eine Puerperalinfection mit Endometritis, Endomyometritis, Adnexitis puerperalis, Pelveoperitonitis und Sepsis auftreten.

Postnatal kann ein manifestes Triple I zu einem „fetal inflammatory response syndrome“ (FIRS) mit Entwicklung einer bakteriellen Infektion mit Sepsis, Otitis, Gastroenteritis, Pneumonie, Hirnblutungen und Meningitis führen.

12.7.4 Therapie

Bei einem manifesten Triple I ist eine ausreichend hochdosierte Antibiotikagabe zu beginnen und die Entbindung zur Vorbeugung einer Sepsis anzustreben. Es gibt keine Empfehlung eines bestimmten Therapieregimes. Bei einem breiten Erregerspektrum muß nach erfolgtem Abstrichen und Entnahme einer Blutkultur zur Erregeridentifizierung eine kalkulierte oder wenn möglich gezielte Antibiotikatherapie erfolgen. Eine Übersicht hierüber findet sich in ■ Tab. 12.11, ► Abschn. 12.6.4. Die Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure soll vermieden werden, da hierunter eine erhöhte Rate an nekrotisierender

Enterokolitis beschrieben wurde (Kenyon et al. 2013). Bei Symptomen eines Triple I mit vitaler mütterlicher Gefährdung ist die Schwangerschaft unabhängig von der SSW unter antibiotischer Therapie zu beenden.

12.7.5 Entbindungsmodus

In Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche, der Kindslage und dem klinischen Zustand von Mutter und Fetus ist der Geburtsmodus vaginal vs. Schnittentbindung zu diskutieren.

➤ **Indikationen für eine sofortige Entbindung sind ein Triple I (V.a. oder bestätigt), die vorzeitige Plazentalösung, ein pathologisches CTG oder ein Nabelschnurvorfall. Ansonsten ist ein expektatives Management bis 34+0 SSW indiziert.**

Bezüglich des Management eines PPROM zwischen 34+0 – 36+6 SSW ist die Studienlage nicht einheitlich. Die deutschen Leitlinien empfehlen ein expektatives Prozedere entsprechend (22+0)24+0 – 33+6 SSW. Jedoch soll auf die Applikation antenataler Steroide, einer Tokolyse oder einer Neuroprotektion mit Magnesium verzichtet werden.

12.8 Zusammenfassung und Empfehlungen

Bei Frühgeburten zwischen 22 und 24 vollendeten Schwangerschaftswochen sollte über eine lebenserhaltende oder eine palliative Therapie in jedem Einzelfall nach ethischen und rechtlichen Grundsätzen entsprechend und im Einvernehmen mit den Eltern entschieden werden.

Folgende Untersuchungen sind empfohlen: CTG, Spekulumuntersuchung, vaginale pH-Messung, bakteriologische Abstriche, fFN-Abstrich, pAMG-1, pHIGFBP-1; vaginal-sonografische Zervixlängenmessung, fetale

■ **Tab. 12.12** Empfehlungen bei drohender Frühgeburt

	Art der Empfehlung	Level of Evidence (LOE)	Literatur
Prävention	„Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth“	Ia	Cochrane Database of Systematic Review: Robert und Dalziel (2017)
	„Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery“	Ia	Cochrane Database of Systematic Review: Berghella et al. (2013)
	„Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth“	IV	Cochrane Database of Systematic Review: Berghella et al. (2008)
	„Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes“	Ia	Cochrane Database of Systemic Review: Flenady et al. (2013)
Therapie	„Antibiotics for preterm rupture of membranes“	Ia	Cochrane Database of Systemic Review: Kenyon et al. (2013)
	„Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy“	Ia	Cochrane Database of Systemic Review: Brocklehurst und Gordon (2013)
	„Cervical pessary for preventing preterm birth“	IV	Cochrane Database of Systemic Review: Abdel-Aleem et al. (2013)
	„Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth“	Ia	Cochrane Database of Systemic Review: Dodd et al. (2013)
	„Progestational agents for treating threatened or established preterm labour“	Ib	Cochrane Database of Systemic Review: Su et al. (2014)
	„Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour“	Ia	Cochrane Database of Systematic Review: Flenady et al. (2014a)
	„Betamimetics for inhibiting preterm labour“	Ia	Cochrane Database of Systemic Review: Neilson und Harigopal (2014)
	„Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour“	Ia	Cochrane Database of Systemic Review: Flenady et al. (2014b)
	„Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour“	Ia	Cochrane Database of Systemic Review: Reinebrant et al. (2015)
	„Nitric oxide donors for treating preterm labour“	Ia	Cochrane Database of Systemic Review: Duckitt et al. (2014)

Biometrie mit Beurteilung der Lage, des biophysikalischen Profils, der Fruchtwassermenge und der Plazenta, Dopplersonografie (uteroplazentar, fetal) und der Ausschluss einer Infektion mittels Messung der Körpertemperatur, BB, CRP, Urinkultur und ggf. eine Infektionsserologie.

In jedem Fall sollte die Indikation zur stationären Überwachung, zur Tokolyse und zur Lungenreifeinduktion erörtert werden und in Abhängigkeit vom Gestationsalter und den fetalen Versorgungsansprüchen die Verlegung in ein Perinatalzentrum erfolgen.

Bei vorzeitigen zervixwirksamen Wehen zwischen 24 und vollendeten 34 SSW ist nach Ausschluss der Kontraindikationen eine möglichst kurzzeitige Tokolyse indiziert. Die Auswahl des Tokolytikums erfolgt in Abwägung der fetalen und maternalen Risiken. Im Abstand von 24 h ist zur Lungenreifeinduktion 2×12 mg Bethamethason zu verabreichen.

Bei Schwangeren mit einer Frühgeburt bzw. einem Spätabort in der Anamnese und einer vorzeitigen Zervixreifung scheint ein günstiger Effekt auf die Reduzierung der Frühgeburtenrate nachweisbar. Auch eine Notfallcerclage am wehenfreien Uterus, bei stehender Fruchtblase und fehlenden Infektionsparametern vor 24 SSW muss mit der Patientin diskutiert werden.

Progesteron 200 mg intravaginal scheint einen protektiven Effekt bei Einlingschwangeren mit vorzeitiger Zervixreifung zu haben. Eine prophylaktische Antibiotikagabe ist bei vorzeitigen Wehen nicht indiziert, aber nach vorzeitigem Blasensprung obligatorisch.

■ Level of Evidence (LOE)

Die evidenzbasierten Empfehlungen im Überblick zeigt ■ Tab. 12.12.

Literatur

Aagaard K, Ma J, Antony KM et al (2014) The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 6:237ra65

- Abbott DS, Radford SK, Seed PT et al (2013) Evaluation of a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 208(2):122.e1–6
- Abdel-Aleem H, Shaaban HO et al (2013) Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD007873
- Adams MM, Elam-Evans LD et al (2000) Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. *JAMA* 283(12):1591–1596
- Alfirevic Z, Owen J et al (2012a) Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol* (Epub ahead of print). ► <https://doi.org/10.1002/uog.12300>
- Alfirevic Z, Stampalija T et al (2012) Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD008991
- Altinkaya O, Gungor T, Ozat M, Danisman N, Mollamahmutoglu L (2009) Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in prediction of preterm delivery. *Arch Gynecol Obstet* 279:279–283
- American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG (2009) ACOG Committee Opinion No. 445: antibiotics for preterm labor. *Obstet Gynecol* 114(5):1159–1160
- American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG (2012) Practice bulletin No. 127: management of preterm labour. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol* 119(6):1308–1313
- American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG (2016) Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice Committee Opinion No. 455. Obstet Gynecol* 115(3):669–671
- American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG (2017) Periviable birth. *Care consensus No.6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol* 130(4):e187–e199
- Amin SB, Sinkin RA et al (2007) Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 197(5):486 e1–10
- Ananth CV, Vintzileos AM (2006) Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 19(12):773–782
- AWMF (2006) Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung. Nr. 015/029
- AWMF (2008) Antenatale Kortikosteroide zur Lungenreifeung (ACS) Nr. 015/069
- AWMF (2010) Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt. Nr. 015/025

- AWMF (2012) Prophylaxe der Neugeborenssepsis – frühe Form – durch Streptokokken der Gruppe B. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften Nr. 024/020
- AWMF (2014) Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes. Nr. 024/019
- AWMF (2019) Prävention und Therapie der Frühgeburt. Nr. 015/025
- Aylward GP (2002) Cognitive and neuropsychological outcomes: more than IQ scores. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8(4):234–240
- Ben-Haroush A, Poran E et al (2010) Vaginal fetal fibronectin evaluation before and immediately after ultrasonographic vaginal cervical length measurements in symptomatic women at risk of preterm birth: a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 23(8):854–856
- Berghella V, Berghella M (2005) Cervical length assessment by ultrasound. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84(6):543–544
- Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK (2008) Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD006843
- Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW (2013) Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD007235
- Berghella V, Rafael TJ et al (2011) Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 117(3):663–671
- Bishop EH (1964) Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 24:266–268
- Bittar RE, da Fonseca EB et al (2007) Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29(5):562–567
- Bitzer EM, Schneider A, Wenzlaff P, Hoyme UB, Siegmund-Schultze E (2011) Self-testing of vaginal pH to prevent preterm delivery: a controlled trial. *Dtsch Arztebl Int* 108(6):81–86
- Bloom SL, Yost NP et al (2001) Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 98(3):379–385
- Braun T (2016) Antenatale RDS Prophylaxe. *CME Gynäkologie, Geburtstherapie und Gynäkologische Endokrinologie* 12:36–55
- Brik M, Hernandez AI et al (2010) Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 and cervical measurement in women with threatening preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 89(2):268–274
- Brimil N, Barthell E et al (2006) Epidemiology of *Streptococcus agalactiae* colonization in Germany. *Int J Med Microbiol* 296(1):39–44
- Brocklehurst P, Gordon A (2013) Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000262
- Carroll SG, Blott M et al (1995) Preterm prelabor amniorrhexis: outcome of live births. *Obstet Gynecol* 86(1):18–25
- Check JH, Rankin A et al (1986) The risk of fetal anomalies as a result of progesterone therapy during pregnancy. *Fertil Steril* 45(4):575–577
- Cnattingius S, Granath F et al (1999) The influence of gestational age and smoking habits on the risk of subsequent preterm deliveries. *N Engl J Med* 341(13):943–948
- Conde-Agudelo A, Romero R (2016) Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 214:57–73
- Crane JM, Armson BA et al (1999) Risk scoring, fetal fibronectin, and bacterial vaginosis to predict preterm delivery. *Obstet Gynecol* 93(4):517–522
- Creasy RK, Gummer BA et al (1980) System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 55(6):692–695
- Crowley PA (1995) Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 173(1):322–335
- Crowther CA, Middleton PF, Voysey M (2017) Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med* 14(10):e1002398
- Deshpande SN, van Asselt AD, Tomini F et al (2013) Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess* 17:1–138
- Di Renzo GC, Al Saleh E et al (2006) Use of tocolytics: what is the benefit of gaining 48 hours for the fetus? *BJOG* 113(Suppl 3):72–727
- Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F et al (2017) Preterm labor and birth management: recommendations from the European association of perinatal medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med* 30(17):2011–2030
- Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA (2013) Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD004947
- Doyle NM, Monga M (2004) Role of ultrasound in screening patients at risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol Clin North Am* 31(1):125–139
- Duckitt K, Thornton S, O'Donovan OP et al (2014) Nitric oxide donors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 8(5):CD002860

- FIGO Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal Medicine (2015) International Federation of Gynecology and obstetrics. Best practice in maternal-fetal medicine. *Int J Gynaecol Obstet* 128:80–82
- Fisk NM, Chan J (2003) The case for tocolysis in threatened preterm labour. *Bjog* 110(Suppl 20):98–102
- Flenady V, Hawley G, Stock OM (2013) Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. Dec 5(12):CD000246
- Flenady V, Cole S, Liley H (2014a) Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour *Jun* 6(6):CD004452
- Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN et al (2014b) Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev Jun* 5(6):CD002255
- Fox NS (2007) Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol* 110(6):1427
- Fox NS, Jean-Pierre C et al (2007) Short cervix: is a follow-up measurement useful? *Ultrasound Obstet Gynecol* 29(1):44–46
- Goldenberg RL, Cliver SP et al (1996) Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *Am J Obstet Gynecol* 175(5):1317–1324
- Goldenberg RL, Hauth JC et al (2000) Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 342(20):1500–1507
- Goldenberg RL, Culhane JF et al (2008) Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371(9606):75–84
- Golic M, Siedentopf JP, Pauly F et al (2017) Influence of transvaginal ultrasound examination on quantitative vaginal fibronectin measurements: a prospective evaluation study. *J Perinat Med* 45(1):85–89
- Gomez R, Galasso M et al (1994) Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 171(4):956–964
- Goya M, Pratcorona L et al (2012) Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 379(9828):1800–1806
- Guilherme R, Renaud C et al (2009) Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth: a difficult consensus. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 38(6):459–468
- Gyetvai K, Hannah ME et al (1999) Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 94(5 Pt 2):869–877
- Haas DM (2006) Preterm birth. *Clin Evid* 15:1966–1985
- Halle H (1994) Kindliche und mütterliche Gefahrenzustände. De Gruyter, Berlin
- Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM (2015) Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: A systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 212(4):505.e13
- Harding JE, Pang J et al (2001) Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 184(2): 131–139
- Henrich W (2003) Die Bedeutung der transvaginalen Zervixsonographie für die Vorhersage einer Frühgeburt in low-Risk und high-Risk Kollektiven. *Klinik für Geburtsmedizin, Humboldt Universität, Berlin*
- Hezelgrave NL, Abbott DS, Radford SK et al (2016) Quantitative Fetal Fibronectin at 18 Weeks of Gestation to predict preterm birth in asymptomatic high-risk women. *Obstet Gynecol* 127(2): 255–263
- Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, Silver RM, Raju TN (2016) Chorioamnionitis Workshop Participants. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstet Gynecol* 127(3):426–436
- Hoyne U (2005) Die Effizienz der Thüringer Frühgeburtenvermeidungsaktion 2000 wird durch die Perinatalstatistik der Jahre 2001–2003 bestätigt. *Geburtsh Frauenheilkd* 65:284–288
- Husslein P, Cabero Roura L et al (2007) Atosiban versus usual care for the management of preterm labor. *J Perinat Med* 35(4):305–313
- IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen; Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 Geburtshilfe Qualitätsindikatoren; 21.09.2018
- Jeyabalan A, Caritis SN (2002) Pharmacologic inhibition of preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 45(1):99–113
- Kekki M, Kurki T, Kärrkäinen T (2001) Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80(6):546–551
- Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP (2013) Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD001058
- Kimber-Trojnar Z, Patro-Malysza J et al (2010) Pessary use for the treatment of cervical incompetence and prevention of preterm labour. *J Matern Fetal Neonatal Med* 12:1493–1499
- Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD et al (2011) Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention

- of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 205:177–190
- Loe SM, Sanchez-Ramos L et al (2005) Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol* 106(1):173–179
- McDonald IA (1980) Cervical cerclage. *Clin Obstet Gynaecol* 7(3):461–479
- Mercer BM, Crocker LG et al (1993) Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 169(4):775–782
- Mercer BM, Goldenberg RL et al (1999) The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 181 (5 Pt 1):1216–1221
- Mercer BM, Macpherson CA et al (2006) Are women with recurrent spontaneous preterm births different from those without such history? *Am J Obstet Gynecol* 194(4):1176–84 (discussion 1184–1185)
- Meyer WR, Randall HW et al (1990) Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labor. *J Reprod Med* 35(6):649–653
- Moise KJ Jr, Huhta JC et al (1988) Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 319(6):327–331
- Moroz LA, Simhan HN (2012) Rate of sonographic cervical shortening and the risk of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 206(3):234.e1–234.e5
- Myhre R, Brantsaeter AL, Myking S et al (2011) Intake of probiotic food and risk of spontaneous preterm delivery. *Am J Clin Nutr* 93:151–157
- Naef RW 3rd, Allbert JR et al (1998) Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 178(1 Pt 1):126–130
- Neilson JP, Harigopal S (2014) Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD004352
- Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC et al (2016) Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 214:3.e1–3.e9
- Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC (2015) Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med* 43(4):395–402
- Norman JE, Marlow N, Messow C-M et al (2016) Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 387:2106–2116
- Owen J, Hankins G et al (2009) Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 201(4):375.e1–375.e8
- Pirsig C (2003) Transvaginalsonographische Zervixbiometrie und Actim Partus Test als Frühgeburtenmarker bei vorzeitigen Wehen und/oder Zervixinsuffizienz. Akademischer Wissenschaftsverlag, Berlin
- Reinebrandt, Flenady V, Cole S, Thornton S (2015) Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001992
- Rich-Edwards JW, Stampfer MJ et al (1997) Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *Br Med J* 315(7105):396–400
- Robert S, Dalziel D (2017) Antenatale corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for woman at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017(3):CD004454
- Romero R, Sibai BM et al (2000) An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 182(5):1173–1183
- Romero R, Espinoza J et al (2006) The role of cervical cerclage in obstetric practice: can the patient who could benefit from this procedure be identified? *Am J Obstet Gynecol* 194(1):1–9
- Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A et al (2016) Vaginal progesterone decreases preterm birth 34 weeks of gestation in women with singleton gestation and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the Optimum Study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 48:308–317
- Romero R¹, Conde-Agudelo A², Da Fonseca E³ (2017) Vaginal Progesterone for Preventing Preterm Birth and Adverse Perinatal Outcomes in Singleton Gestations with a Short Cervix: A Meta-Analysis of Individual Patient Data; *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Nov 16
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG (2010a) Preterm prelabour rupture of membranes; Guideline No 44
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG (2010b) Green top guideline no 7
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG (2011a) Tocolytic drugs for women in preterm labour, green top guideline No 1 (B)
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG (2011b) Cervical Cerclage (Green-top Guideline No. 60)

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG (2017) Green top guideline no 36
- Rutanen EM, Pekonen F et al (1993) Measurement of insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical/vaginal secretions: comparison with the ROM-check Membrane Immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Clin Chim Acta* 214(1):73–81
- Saccone G, Suhag A, Berghella V (2015) 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 213:16–22
- Saling E (1981) Der frühe totale Muttermundverschluss zur Vermeidung habitueller Aborte und Frühgeburten. *Z Geburtshilfe Perinat* 185:259–261
- Schleussner E, Moller A et al (2003) Maternal and fetal side effects of tocolysis using transdermal nitroglycerin or intravenous fenoterol combined with magnesium sulfate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 106(1):14–19
- Shirodkar V (1955) a new method of operative treatment for habitual abortions in the second trimester of pregnancy. *Antiseptic* 52:299
- Smith GC, Pell JP et al (2003) Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *Br Med J* 327(7410):313
- Spong CY (2007) Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 110(2 Pt 1):405–415
- Su L-L, Samuel M, Chong Y-S (2014) Progestational agents for treating threatened or established preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD006770
- Tan TC, Devendra K et al (2006) Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review. *Singapore Med J* 47(5):361–366
- Tan PC, Vallikkannu N et al (2007) Transvaginal sonographic measurement of cervical length vs. Bishop score in labor induction at term: tolerability and prediction of Cesarean delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29(5):568–573
- The Worldwide Atosiban versus Beta-Agonists Study Group (2001) Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. *BJOG* 108 (2):133–142
- Thompson JM, Irgens LM et al (2006) Secular trends in socio-economic status and the implications for preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 20(3):182–187
- To MS, Alfirevic Z et al (2004) Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 363(9424):1849–1953
- Tsoi E, Fuchs IB et al (2004) Sonographic measurement of cervical length in preterm prelabor amniorrhexis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 24(5):550–553
- Tsoi E, Akmal S et al (2006) Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27(4):368–372
- Van Baaren GJ, Vis JY, Wilms FF et al (2014) Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* 123:1185–1192
- Verhaert D, Van Acker R (2004) Acute myocardial infarction during pregnancy. *Acta Cardiol* 59(3):331–339
- Vetter K, Kilavuz Ö (2001) Zervixinsuffizienz: operative Möglichkeiten. *Gynäkologe* 34(8):726–731
- Vidaeff AC, Ramin SM (2006) From concept to practice: the recent history of preterm delivery prevention. Part I: cervical competence. *Am J Perinatol* 23(1):3–13
- WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. WHO 2015. WHO/RHR/15.16 – WHO/MCA 15.02.
- Wen SW, Smith G et al (2004) Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 9(6):429–435
- Younge N, Goldstein RF, Cotten CM, et al (2017) Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. *N Engl J Med* 376:617–628



Diagnostik, Management und Prävention der Schulterdystokie

Marietta Siegele

- 13.1 Einleitung – 194**
 - 13.1.1 Epidemiologie – 194
- 13.2 Diagnostik – 194**
 - 13.2.1 Präpartale Diagnostik – 194
 - 13.2.2 Intrapartale Diagnostik – 195
- 13.3 Prävention – 195**
- 13.4 Therapie – 195**
- 13.5 Forensische Aspekte – 198**
 - Literatur – 198

13.1 Einleitung

Schulterdystokie

Als Schulterdystokie wird der Geburtsstillstand nach der Geburt des kindlichen Köpfchens infolge ungenügender Drehung der kindlichen Schulter bezeichnet.

Es wird zwischen hoher und tiefer Schulterdystokie unterschieden. Bei der hohen Schulterdystokie handelt es sich um einen Geradstand der Schulter, wobei die vordere kindliche Schulter über der Symphyse arretiert ist. Bei der tiefen Schulterdystokie steht die kindliche Schulter im Querdurchmesser auf dem Beckenboden.

Mögliche kindliche Komplikationen der Schulterdystokie reichen vom Plexusschaden mit Möglichkeit der Rückbildung und gesundem Überleben bis zur schwersten neurologischen Schädigung und Tod.

13.1.1 Epidemiologie

Die Schulterdystokie ist ein seltenes und meistens unvorhersehbares Ereignis mit einer Inzidenz von 0,15–2,1 % (Ouzounian und Gherman 2005).

Das bedeutet für den Geburtshelfer, dass er wahrscheinlich im Rahmen der Facharztausbildung mit diesem Ereignis noch nicht konfrontiert wurde und deshalb im unerwarteten Eintrittsfall eine für das Kind lebensbedrohliche Situation managen muss, mit der er bisher keine praktischen Erfahrungen gemacht hat. Umso bedeutender sind die Kenntnis der Risikofaktoren für eine Schulterdystokie und die theoretische Kenntnis der notwendigen Maßnahmen.

13.2 Diagnostik

13.2.1 Präpartale Diagnostik

Die präpartale Diagnostik steht auf 2 Säulen:

- Erstens müssen die Risikofaktoren der werdenden Mutter eruiert werden anhand ihrer geburtshilflichen und allgemeinen Anamnese und der Risikofaktoren in der bestehenden Schwangerschaft.
- Zweitens finden die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen (Fetometrie) Eingang in die Beurteilung des Risikos für das Auftreten einer Schulterdystokie.

Risikofaktoren

- Mütterliche Adipositas (BMI > 30) und schnelle/übermäßige Gewichtszunahme (>15 kg) während der Schwangerschaft
- Gestationsdiabetes, Diabetes mellitus in Zusammenhang mit Geburtsgewicht von >4000 g (Evidenzgrad IIIB; Berle und Misselwitz 2009)
- Multiparität
- Geburtsgewicht <4000 g: Multiparität, mütterliche Gewichtszunahme >15 kg und BMI > 30
- Geschwisterkinder >4000 g bei Geburt
- Zustand nach vaginaloperativer Geburt
- Zustand nach Schulterdystokie
- Ultraschalldiagnostik/Diagnoseparameter:
 - geschätztes fetales Gewicht >4000 g: Inzidenz 2 %, >4500 g: 10 %, >5000 g: 40 %
 - BIP-Thorax-Diskrepanz: >14 mm (Hitschold und Grewe 2008)

13.2.2 Intrapartale Diagnostik

Die Schulterdystokie ist meistens ein unvorhersehbares Ereignis. Der geborene kindliche Kopf weicht im Vulva-Damm-Bereich zurück (Turtle-Phänomen), die anteriore Schulter kann nicht entwickelt werden. Eine intrapartal sich entwickelnde Risikokonstellation muss Beachtung finden.

Risikofaktoren

- Austreibungsphase >2 h (Benedetti und Gabbe 1978)
- Vaginaloperative Geburt aus Beckenmitte
- Rasche Beckenpassage
- Frühe Kristeller-Hilfe

13.3 Prävention

Die Prävention der Schulterdystokie geht mit erheblichen Schwierigkeiten einher, da schon die Gewichtsschätzung des Feten mit den bekannten hohen Abweichungen kein sicheres Diagnosekriterium liefert. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein sonografisch geschätztes Geburtsgewicht von 4000 g zutreffend ist, variiert untersucherabhängig zwischen 15 und 79 % (Chauhan et al. 2005). Außerdem sind viele Geburtsverläufe mit makrosomen Kindern unauffällig.

Da die Mutterschaftsrichtlinien eine dritte und letzte Ultraschalluntersuchung zur Wachstumskontrolle in der 29.–32. SSW vorgeben, wird nicht jede Makrosomie erkannt werden.

Die Prävalenz makrosomer Neugeborener in Deutschland betrug 9 % in einem Beobachtungszeitraum von 1990–1997

(Wollschläger et al. 1999). Der Anteil der Neugeborenen >4000 g nimmt ständig zu und liegt derzeit bei ca. 12 %.

Die vermutete Makrosomie allein ist keine Indikation zur Schnittentbindung oder zur Geburtseinleitung vor dem errechneten Geburtstermin (Sanchez-Ramos et al. 2002; Gonen et al. 1997; Irion und Boulvain 2006). Kommen jedoch weitere Risikofaktoren hinzu, v. a. Gestationsdiabetes oder Diabetes mellitus, so kann die Geburtseinleitung zwischen 38 und 40+0 SSW erwogen werden. Die Datenlage dazu ist jedoch gering. Dabei sollen Faktoren wie Insulinbedarf, Ultraschallbefunde (Kindsgewicht, Doppler, Fruchtwasser), maternale Erkrankungen wie Präeklampsie und die vorausgegangenen Schwangerschaftsverläufe berücksichtigt werden (S3-Leitlinie).

Viele Fälle von Schulterdystokie treten ohne Risikofaktoren auf und mehr als die Hälfte aller Fälle bei einem Geburtsgewicht unter 4000 g (Geary et al. 1995).

Die Datenlage spricht allerdings für eine elektive Sectio caesarea, wenn ein Zustand nach Schulterdystokie und Plexusparese vorliegt (Chauhan et al. 2005).

13.4 Therapie

- Da das Ereignis oftmals unerwartet eintritt und sofortiges, planvolles und effektives Handeln erfordert, sollte in jeder geburtshilflichen Abteilung ein Managementplan zu den Abläufen, Maßnahmen und auch der Dokumentation erarbeitet werden. Die notwendigen Maßnahmen müssen regelmäßig am Phantom geübt werden.

Tab. 13.1 Maßnahmen bei Schulterdystokie

Hilfe	Hinzurufen des erfahrensten Geburtshelfers, der erfahrensten Hebamme
Nicht am kindlichen Köpfchen ziehen	
McRoberts-Manöver	Zunächst maximale Extension der Hüftgelenke der Gebärenden (Abb. 13.1a), gefolgt von einer raschen Flexion der Hüftgelenke (Abb. 13.1b). Für dieses Manöver werden 2 Helfer benötigt
Wehenhemmung	Abstellen einer laufenden Oxytozininfusion Bolustokolyse
McRoberts-Manöver	Kann wiederholt werden
Suprapubischer Druck	Kontinuierlich (Abb. 13.2a) oder intermittierend rüttelnd (Abb. 13.2b)
Gaskin-Manöver	Gebärende in den 4-Füßler-Stand

! Cave

Bei einer schweren fetalen Bradykardie fällt der fetale pH-Wert um 0,04 Einheiten/min, d. h. die Komplikation muss ohne zeitliche Verzögerung erkannt und behandelt werden.

Die erforderlichen Maßnahmen sind in Tab. 13.1 und sowie in Abb. 13.1 und 13.2 gezeigt.

Mit den in Tab. 13.1 genannten Manövern sind etwa 53 % aller Schulterdystokien lösbar (McFarland et al. 1995). Falls dies nicht der Fall ist, muss ein Anästhesieteam und, falls möglich, auch ein Pädiater durch Notfallalarmierung hinzugezogen werden (Tab. 13.2). Dafür muss es im Kreißsaal klare Verfahrensanweisungen geben. Falls noch kein Facharzt anwesend ist, muss dies nun veranlasst werden.

Eine Episiotomie sollte angelegt bzw. erweitert werden, um die weiteren Maßnahmen zu ermöglichen. Die Episiotomie kann auch beidseitig angelegt werden. Auch ein tiefer Scheiden-Damm-Beckenbodenschnitt nach Schuchardt ist möglich.

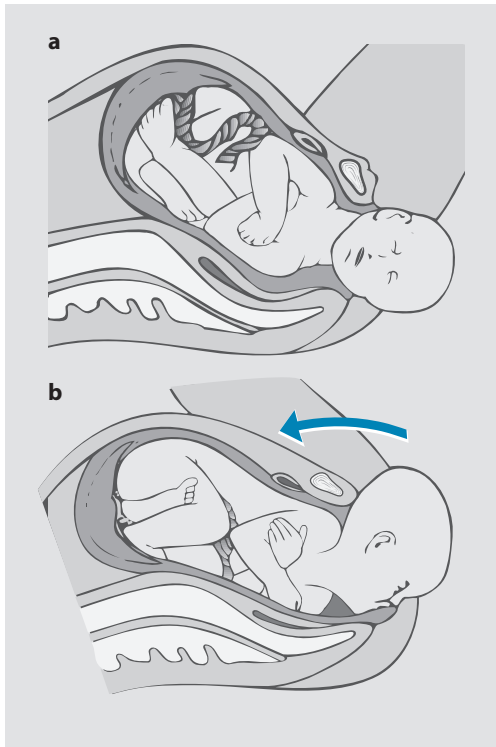


Abb. 13.1 a, b McRoberts-Manöver: a Extension, b Flexion der Hüftgelenke der Gebärenden. (Aus Gnirs und Schneider 2011)

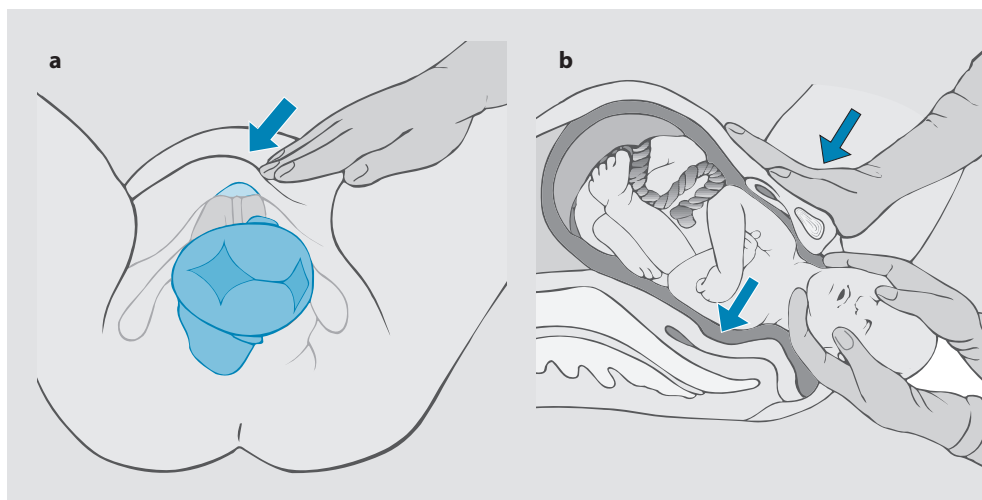


Abb. 13.2 a, b Suprapubischer Druck: **a** kontinuierlich, **b** intermittierend rüttelnd. (Aus Gnirs und Schneider 2011)

Tab. 13.2 Weitere Maßnahmen bei Schulterdystokie

Woods-Manöver	Aufsuchen der hinteren fetalnen Schulter von ventral. Ist das Kind in II-Stellung, erfolgt der Druck im Uhrzeigersinn, ist das Kind in I-Stellung, so erfolgt der Druck entgegengesetzt. Die hintere Schulter kommt nach vorn und kann entwickelt werden
Manöver nach Rubin	Eingehen der Hand auf der Seite des kindlichen Rückens, Aufsuchen der Skapula und Rotation der vorderen Schulter. Dieses Manöver kann auch an der hinteren Schulter durchgeführt werden (umgekehrtes Manöver nach Woods)
Entwicklung des hinteren Arms	Eingehen mit der Hand in die Sakralhöhle auf der Bauchseite des Kindes und Extraktion des hinteren Arms. Es besteht Frakturgefahr
Frakturierung der Klavikula	Mit einer Gefäßklemme. Wirkung bezüglich Erweiterung gering
Zavanelli-Manöver	Reposition des kindlichen Köpfchens in maximaler Flexionshaltung und Sectio. Bedingung: maximale Tokolyse, Narkose Die Erfolgsrate wird mit 90 % angegeben, wobei die Fallzahl jedoch gering ist (O'Leary 1993)
Abdominaler Rettungsversuch	Notfallmäßige tiefe quere Uterotomie. Die Schulter wird in den queren Durchmesser und unter die Symphyse gedrückt, dann kann das Kind vaginal entwickelt werden
Symphysiotomie	In Lokalanästhesie bei liegendem Blasenkatheter. Die Urethra muss nach lateral abgedrängt werden, dann wird mit dem Skalpell von ventral die Symphysiotomie durchgeführt. Ein Daumen sollte in die Lücke passen. Die unteren Partien werden nicht durchtrennt. In Europa hat man praktisch keine Erfahrungen mehr mit diesem Eingriff

13.5 Forensische Aspekte

Die Schulterdystokie ist eine seltene Komplikation, aber ein häufiger Haftungsfall (von Harder und Dittmann 2004). Deshalb sind die in der Übersicht genannten Punkte von größter Bedeutung.

Schulterdystokie unter forensischen Aspekten

1. Suche nach Hinweisen auf eine drohende Schulterdystokie vor und während der Geburt:
 - Hinweise im Mutterpass auf ein makrosomes Kind und die oben schon beschriebenen Risikofaktoren.
2. Bei Hinweisen auf eine Risikokonstellation ist der werdenden Mutter ein Entbindungsort mit ärztlicher Geburtshilfe anzuraten.
3. Ultraschalluntersuchung ist bei Eintritt in den Kreißaal nicht immer erforderlich, bei Verdacht auf Makrosomie, auffälligen Untersuchungsbefunden oder auffälligem Geburtsverlauf muss sie jedoch durchgeführt werden.
4. Rechtzeitige Aufklärung über eine Schnittentbindung:
 - Ein geschätztes Gewicht von 4000 g allein erfordert noch keine Aufklärung für eine Schnittentbindung.
 - Besteht jedoch eine Risikokonstellation oder entwickelt sich diese unter der Geburt, so ist die Aufklärung notwendig.
5. Aktionsplan über das Vorgehen bei Eintritt der Komplikation:
 - In jedem Kreißaal sollte ein schriftlich festgelegter Plan zum Vorgehen bei Eintreten dieser Komplikation erarbeitet werden.
 - Die notwendigen Manöver sollten regelmäßig am Phantom

geübt werden, die Teilnahme an den Übungen muss schriftlich dokumentiert werden.

6. Dokumentation:
 - Die Dokumentation muss in chronologisch korrekter Abfolge unter Benennung aller Beteiligten und deren Aktionen erfolgen.
 - Im Kreißaal sollte ein Dokumentationsprotokoll im Sinne eines Flow Chart für Schulterdystokie erarbeitet werden, auf dem die vorgegebenen Schritte mit Angabe der Uhrzeit abgehakt werden können. So kann ohne großen Zeitaufwand parallel zur Behandlung ein Protokoll erstellt werden.
 - Alle Behandelnden sollten ein gemeinsames abschließendes Protokoll erstellen und unterschreiben.

Literatur

- Benedetti TJ, Gabbe SG (1978) Shoulder dystocia: a complication of fetal macrosomia and prolonged second stage of labor with midpelvic delivery. *Obstet Gynecol* 52:526–529
- Berle P, Misselwitz B (2009) Mütterliche antepartale Risiken einer Schulterdystokie. Eine Analyse der HEPE aus 224744 reifen vaginalen Einlingsgeburten aus Schädellage der Jahre 2002 bis 2008. *Z Geburtsh Neonatol* 213:171–175
- Chauhan PSP, Grobman WA et al (2005) Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: a review. *Am J Obstet Gynecol* 193(2):332–346
- Geary M, McParland P, Johnson H, Stronge J (1995) Shoulder dystocia – is it predictable? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 62:15–18
- Gnirs J, Schneider KTM (2011) Schulterdystokie. In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM (Hrsg) *Die Geburtshilfe*, 4. Aufl. Springer, Berlin, S 985–985
- Gonen O, Rosen DJ, Dolfin Z, Tepper R, Markov S, Fejgin MD (1997) Induction of labor versus expectant management in macrosomia: a randomised study. *Obstet Gynecol* 89:913–917

- Hitschold T, Grewe J (2008) Schulterdystokie – Risikofaktoren und Hinweiszeichen. Retrospektive Analyse an einem geburtshilflichen Kollektiv von 14913 Geburten mit 5 Schulterdystokien. *Z Geburtshilfe Neonatol* 212:211–216
- Irion O, Boulvain M (2006) Induction of labour for suspected fetal macrosomia (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000938
- McFarland MB, Langer O, Piper JM, Berkus MD (1995) Perinatal outcome and the type and number of maneuvers in shoulder dystocia. *Int J Gyn Obstet* 3:219–224
- O’Leary JA (1993) Cephalic replacement for shoulder dystocia: present status and future role of the Zavanelli maneuver. *Obstet Gynecol* 82:847–850
- Ouzounian JG, Gherman RB (2005) Shoulder dystocia: are historic risk factors reliable predictors? *Am J Obstet Gynecol* 192:1933–1935
- Sanchez-Ramos L, Bernstein S, Kaunitz AM (2002) Expectant management versus labor induction for suspected fetal macrosomia: a systemic review. *Obstet Gynecol* 100:997–1002
- von Harder Y, Dittman J (2004) Schulterdystokie: seltene Komplikation – häufiger Haftungsfall. *Frauenarzt* 45:650–655
- Wollschläger K, Nieder J, Koppe I, Hartlein K (1999) A study of fetal makrosomia. *Arch Gynecol Obstet* 263:51–55
- S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge 2. Auflage AWMF-Registernummer: 057–008

Beckenendlage

Ute Felten und Anke Reitter

14.1 Einleitung – 202

14.1.1 Epidemiologie und Ätiologie – 202

14.1.2 Varianten – 202

14.2 Diagnostik – 202

14.2.1 Äußere Untersuchung – 202

14.2.2 Sonografie – 202

14.2.3 Vaginale Untersuchung – 203

14.3 Therapie – 203

14.3.1 Geburtsmechanismus – 203

14.3.2 Äußere Wendung – 203

14.3.3 Selbstwendetechniken/Alternative Therapie bis zur 36. SSW – 204

14.3.4 Indikation zur primären Sectio caesarea – 205

14.3.5 Geburtsleitung bei vaginaler Entbindung – 206

14.3.6 Klassische Manualhilfe – 207

14.4 Zusammenfassung und Empfehlungen – 211

Literatur – 212

14.1 Einleitung

Beckenendlage

Bei der Beckenendlage (BEL) handelt es sich um eine Poleinstellungsanomalie und es ist eine Längslage, bei der das Beckenende vorangeht.

14.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

In ca. 5 % aller Schwangerschaften liegt der Fetus in Beckenendlage. Über die Hälfte davon betrifft Erstgebärende. Bei Frühgeburten liegt die Rate an Beckenendlagen-geburten abhängig vom Schwangerschaftsalter deutlich höher (zwischen der 30. und 33. SSW bei 14 %). Somit ist als eine der Ursachen die Frühgeburt anzusehen.

Weitere seltene Ursachen können fetale Fehlbildungen, uterine Fehlbildungen (Uterus bicornis oder subseptus), Polyhydramnion, Mehrlingsgravidität oder Tumoren/Myome sein.

14.1.2 Varianten

Man unterscheidet verschiedene Formen der Beckenendlage, abhängig von den verschiedenen Haltungen der unteren Extremitäten (■ Tab. 14.1).

14.2 Diagnostik

14.2.1 Äußere Untersuchung

Beurteilt wird mit dem 3. und 4. Leopold-Handgriff. Dabei tastet sich der Kopf im Fundusbereich als runde, harte, bewegliche Resistenz. Der Steiß ist im oder über dem Beckeneingang tastbar.

Die kindlichen Herztöne sind meist am Nabel oder darüber nachweisbar.

14.2.2 Sonografie

Sicherheit über die genaue fetale Lage bringt die Abdominalsonografie. Dabei wird neben der Diagnose auch die Form der vorliegenden Beckenendlage beschrieben. Besonderes Augenmerk

■ Tab. 14.1 Varianten der Beckenendlage

Lage	Häufigkeit	Kennzeichen
Reine Steißlage („extended legs“)	60 %	Beide Beine sind vor dem Körper hochgeschlagen, der Steiß führt
Vollkommene Steiß-Fuß-Lage	4 %	Neben dem Steiß liegen beide Füße
Unvollkommene Steiß-Fuß-Lage	10 %	Ein Bein ist vor dem Körper hochgeschlagen, der andere Fuß liegt neben dem Steiß
Vollkommene Fußlage ^a	15 %	Beide Beine sind ausgestreckt, die Füße führen
Unvollkommene Fußlage ^a	10 %	Ein Bein ist vor dem Körper hochgeschlagen, ein Bein ist ausgestreckt und der Fuß führt
Knielage	1 %	Ein oder beide Beine sind im Kniegelenk gebeugt und das oder die Knie führen

^aDie echte Fußlage kann erst unter der Geburt bei gesprungener Fruchtblase diagnostiziert werden. Sobald bei der Untersuchung der Steiß getastet/erreicht werden kann handelt es sich um eine Steißfußlage. Beim reifen Kind ist die Fußlage extrem selten, führt dann zur Sectio caesarea.

ist auf die Biometrie zu legen. Neben einer Gewichtsschätzung sollte auch auf das Verhältnis zwischen Schädel und Abdomenmaßen geachtet werden.

14.2.3 Vaginale Untersuchung

Bei der vaginalen Tastuntersuchung ergibt sich als wichtigster Befund die fehlende Härte des Kopfes, die fehlenden Schädelnähte und die fehlenden Fontanellen. Man tastet einen weichen, unregelmäßig geformten Kindsteil. Weiter ist es möglich, ggf. einen oder beide Füße zu tasten. Der Höhenstand ist bei der Steißlage oft sehr viel schwieriger zu beurteilen. Das knöcherne kindliche Becken (Sakrum) dient als Orientierungspunkt.

! Cave

Vorsicht vor Verwechslungen mit einer Gesichtslage. Beweisend ist die Ultraschalluntersuchung.

14.3 Therapie

14.3.1 Geburtsmechanismus

Man unterscheidet wie bei der Schädellagegeburt unterschiedliche Abschnitte im Geburtsablauf. Es lassen sich 5 Abschnitte definieren (► [Übersicht](#)).

Beckenendlagegeburt

1. Eintritt des Steißes in das Becken bis zum Beckenboden
2. Geburt des Steißes
3. Geburt des Rumpfes
4. Geburt der Schulter/Arme
5. Geburt des Kopfes

Mögliche Komplikationen Als Komplikationen können auftreten:

- Vorzeitiger Blasensprung
- Nabelschnurvorfal, beim reifen Kind auch in BEL selten

- Sauerstoffmangel durch Nabelschnurkompression, sobald der Steiß geboren ist
- Hochgeschlagene Arme – Frakturen und Plexusläsionen bei unsachgemäßer Lösung
- Deflektierter Kopf
- Intrakranielle Blutung
- Weichteilverletzungen

14.3.2 Äußere Wendung

Bei der äußeren Wendung wird versucht, das Kind durch Druck mit den flachen Händen von außen in Schädellage zu bringen. Sinnvoll ist ein Wendungsversuch nach abgeschlossener 37. SSW. Nach Lage- und CTG-Kontrolle und Ausschluss von Kontraindikationen kann durch die Gabe einer Tokolyse (z. B. Fenoterol, Terbutalin) die Rate der erfolgreichen Wendungen erhöht werden.

Die Wendung zu einem früheren Zeitpunkt in der Schwangerschaft 34–35 SSW kann die Rate der Schädellagen bei Geburt erhöhen, ist aber mit dem Risiko der Frühgeburt verknüpft.

- **Die Evidenz/die aktuelle Studienlage zur äußeren Wendung zeigt, dass das Verfahren sicher ist und allen Schwangeren mit BEL angeboten werden sollte.**

Vorbereitung: Im Vorfeld erfolgt die ausführliche Beratung und schriftliche Aufklärung, die Schwangere sollte nüchtern sein und ein aktueller Ultraschall vorliegen bzw. durchgeführt werden sowie ein unauffälliges CTG vorliegen. Die Wendung erfolgt in der Regel im Kreißsaal, die Wendung im OP durchzuführen oder in regionaler Anästhesie ist heute eher die Ausnahme.

Durch eine Spinalanästhesie kann zwar die Rate der erfolgreichen Wendungen erhöht und die mütterlichen Schmerzen gesenkt werden, ohne damit ein erhöhtes fetales Risiko einzugehen – allerdings führt dies **nicht** zu einer Reduktion von Kaiserschnitten.

Lagerung Becken hoch, Beine angewinkelt, wenn möglich Kopftieflage.

Durchführung Die Wendung kann durch eine oder zwei Personen durchgeführt werden.

Eine Person versucht, den Steiß mit den flachen Händen aus dem Becken herauszuschieben, die andere Person versucht, mit den flachen Händen den Kopf im Sinne einer Rückwärts- oder Vorwärtsrolle zu wenden. Die Wendung dauert wenige Minuten. Eine sonografische Kontrolle kann kurz während der Wendung erfolgen und die Durchführung erleichtern.

Nach dem Wendungsversuch, ob erfolgreich oder nicht, sollten eine CTG-Kontrolle sowie Lagekontrollen erfolgen.

Bei Rh-negativen Patientinnen sollte eine Rhesusprophylaxe durchgeführt werden.

Kontraindikationen Absolute Kontraindikationen für die äußere Wendung sind allgemeine Gründe, die eine vaginale Geburt nicht gestatten, z. B. Placenta praevia.

Relative Kontraindikationen können sein:

- Uterine Ursachen der BEL, z. B. Myome, Septum, Amnionstrang
- Pathologisches CTG, pathologischer Doppler
- Vorzeitiger Blasensprung
- Relatives Missverhältnis
- Oligohydramnion
- Steiß tief im Beckeneingang

Eine individuelle Beratung und Risikoeinschätzung muss vor der Wendung erfolgen.

Ergebnisse Die Erfolgsraten der äußeren Wendung liegen bei 50 %. Die Komplikationsrate liegt bei <2 %, in sehr seltenen Fällen muss ein Kaiserschnitt durchgeführt werden. Auch das Zurückdrehen des Kindes ist möglich, bei Mehrgebärenden häufiger, das Risiko liegt bei 2 %.

➤ Wichtig

Die äußere Wendung ist in spezialisierten geburtshilflichen Abteilungen ein etabliertes Verfahren zur vorgeburtlichen Wendung aus BEL in Schädellage.

Wendungsversuche können die Anzahl der Schädellagegeburten erhöhen, vor allem unter dem Einsatz einer Tokolyse mit Fenoterol (Cluver et al. 2015) und die Rate der Kaiserschnitte senken. Es gibt allerdings noch (?) nicht genug Evidenz durch randomisierte Studien, was die Rate der Komplikationen angeht (Hofmeyer et al. 2015). Die äußere Wendung kann ab 36+0 SSW durchgeführt werden.

14.3.3 Selbstwendetechniken/ Alternative Therapie bis zur 36. SSW

- **Indische Brücke:** Beckenhochlagerung ab der 32. SSW. Empfohlen 2-mal täglich ca. 15–20 min.
- **Moxibustion:** Stimulation des seitlichen Nagelwinkels der kleinen Zehe mit einer Moxazigarre ab der 34. SSW.
- **Akupunktur:** Ansetzen der Akupunkturnadel am kleinen Zeh (Blase 67).

➤ Wichtig

Es gibt keine Evidenz für die Selbstwendetechniken.

Moxa hat entgegen früherer Annahme in einer kleinen randomisierten kontrollierten Studie mit 212 Frauen von Guittier et al. (2009) keinen Benefit gezeigt. Dies wurde auch in einer weiteren Studie von Bue (2016) in einer Studie mit 200 Patientinnen so bestätigt. Akupunktur hat ebenfalls in einer randomisierten Sham-controlled, einfach verblindeten Studie kein eindeutigen Erfolg für die Akupunktur ergeben (Sananes et al. 2016).

14.3.4 Indikation zur primären Sectio caesarea

Die Wahl des Geburtsmodus bei Beckenendlagen ist Gegenstand vieler Diskussionen. Insgesamt sollten die individuellen Risiken gut geprüft werden, um die werdenden Eltern ausführlich über die verschiedenen Möglichkeiten beraten zu können. Bei der Entscheidung sollte nach der Aufklärung der Wunsch der Eltern berücksichtigt werden. Es wird auch die eigene Erfahrung des Geburtshelfers eine Rolle spielen.

Indikationen zur primären Sectio

- Indikationen nach allgemeinem Konsens:
 - Wachstumsrestriktion des Fetus (<10. Perzentile)
 - Schätzwert >3800 g
 - Hyperextension des kindlichen Kopfes
 - Fehlbildungen, die den geburtsrelevanten Umfang vergrößern (Teratom, Hydrozephalus, Omphalozele, Gastroschisis etc.)
 - Fußlage, s.o.
 - Beckenanomalie
 - Placenta praevia
 - Nabelschnurvorfal
- Indikationen, die z. T. als relativ angesehen werden:
 - Unreifer Muttermund bei vorzeitigem Blasensprung
 - Nabelschnurkomplikationen
 - Plazentainsuffizienz
 - Pathologisches CTG

Die Indikation zur **sekundären Sectio** sollte sehr großzügig gestellt werden. Die Rate beträgt zwischen 30 und 40 %. Neben den üblichen Indikationen zur sekundären Sectio sollte v. a. bei protrahiertem Verlauf und bei pathologischem CTG frühzeitig reagiert werden.

➤ Wichtig

Die international angelegte, prospektiv randomisierte Multicenterstudie von Hannah et al. (2000), in der die vaginale gegen die Kaiserschnittentbindung bei Beckenendlage verglichen wurde, führte dazu, dass die vaginale Geburt aus Beckenendlage nahezu völlig aus dem Kreißaal verschwand. Im „Term Breech Trial“ (TBT) kamen 2083 Geburten zur Auswertung. Die Autoren fanden eine signifikante Erhöhung der perinatalen und neonatalen Mortalität und sowie der schweren frühen neonatalen Morbidität in der Gruppe der geplanten vaginalen Entbindungen. Mit einer sorgfältigen Risikoauswahl liegt die perinatale Mortalität bei ungefähr 2 pro 1000 und die frühe neonatale Morbidität bei 2 %. Trotz dass die zwei Jahres „Follow-up“-Daten des TBT keinen Unterschied im Outcome der Kinder zeigte, wurde beim Vorliegen einer Beckenendlage weltweit weiterhin nahezu ausschließlich die Sectio angeboten. Andere Zentren veröffentlichten zeitgleich kontroverse Daten zum TBT (PREMODA). Da der TBT als randomisierte Multicenterstudie (RCT) konzipiert war, hat er wissenschaftlich die höchste Evidenz, somit sind in Metaanalysen die Einflüsse des TBT immer noch sichtbar.

So wurde der Vorteil einer Sectio caesarea bei BEL für das kindliche Outcome auf Kosten etwas erhöhter mütterlicher Morbidität und Risiko für eine weitere Schwangerschaft in einer Cochrane-Analyse von Hofmeyer et al. (2015) bestätigt. Eine Metaanalyse (Berhan et al. 2016) und die aktuellste Zusammenfassung des Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) von März 2017 bilden die aktuelle Studienlage zum Thema alltagsfreundlicher dar (Impey et al. 2017) (► <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg20b/>). Neuere Arbeiten, die sich wissenschaftlich mit dem Thema befassen, haben den positiven

Einfluss der aufrechten Gebärposition untersucht (Reitter et al. 2014; Louwen et al. 2017); die aktuelle Studienlage beschäftigt sich mit der Verbesserung der fetalen Überwachung bei BEL (Kessler et al. 2015), Ausbildung und Trainingsmodelle für die vaginale Geburt aus BEL (Walker et al. 2015). Die Schwangere mit Baby in BEL kann so neben der Sectio caesarea auch zwischen der Option der vaginalen Geburt aus BEL wählen.

14.3.5 Geburtsleitung bei vaginaler Entbindung

Bei der Beckenendlagegeburt handelt es sich um eine Lageanomalie und somit um eine besondere Situation. Somit obliegt die Geburtsleitung dem Arzt. Es sollten eine ausführliche Aufklärung über die Möglichkeiten (Wendung, vaginale Geburt, Sectio) und ein sorgfältiger Ultraschall zum Ausschluss von Kontraindikationen für eine vaginale Entbindung durchgeführt werden. Vor der vaginalen Entbindung sollte eine sorgfältige Auswahl der Frauen mit einer Beckenendlagen-schwangerschaft erfolgen. Wenn dieser Prozess abgeschlossen ist, kann der Schwangeren die Geburt aus BEL auch als Erstgebärenden angeboten werden. Die im folgenden aufgeführten Techniken sind für unauffällige reife Kinder, in der Frühgeburtssituation gilt es zwingend eine individuelle Strategie, die nicht Gegenstand eines Buchkapitels sein kann, zu erarbeiten. Entscheidend sind die Erfahrung des Geburtshelfers, des Kreißsaalteams und der Gegebenheiten vor Ort.

Geburtsleitung Für die Geburtsleitung wird wie bei allen Schwangeren empfohlen:

- Venöser Zugang
- Anästhesie- und Sectiomöglichkeit
- Kontinuierliche CTG-Ableitung nach Leitlinie
- Fruchtblase so lange wie möglich stehen lassen

- Aktives Management, wenn überhaupt notwendig, erst nach Sichtbarwerden des vorderen Schulterblattes
- Suprasymphysärer Druck, um dem Kopf den Eintritt ins Becken zu erleichtern
- Manualhilfe zur Entwicklung des Kindes je nach Pathologie (Armlösung/Kopfentwicklung)
- Großzügige Sectioindikation bei pro-trahiertem Verlauf oder pathologischem CTG oder sonstigen geburtshilflichen Komplikationen.

! Cave

Zu frühes aktives Management oder gar Ziehen am führenden Teil (Steiß, Fuß, Bein) sollte unterlassen werden, da es neben dem Potenzial für Verletzung zu weiteren Pathologien führen kann. Durch das Hochschlagen der Arme wird der geburtsrelevante Umfang des Kopfes vergrößert. Der deflektiert Kopf wird durch weiteres Ziehen immer weiter deflektiert und Komplikationen steigen. Ein ruhiges und besonnenes Eingreifen und Lösung der Arme und Flektieren des Kopfes durch direkte und indirekte Manöver sind für die erfolgreiche Geburt aus BEL entscheidend. Hierzu benötigt es Training und ausreichende Erfahrung des gesamten Teams.

➤ Geduld ist die wichtigste Voraussetzung für die vaginale Beckenendlagegeburt.

■ Physiologische Geburt aus BEL in der aufrechten Gebärposition oder im Viderfüßlerstand (VFST)

Die aufrechte Gebärposition führt in der überwiegenden Anzahl der Fälle (70 %) zur spontanen/physiologischen Geburt aus BEL, das heißt es werden gar keine Manualhilfen benötigt.

In den restlichen Fällen können neu beschriebene Manöver auch in dieser aufrechten Gebärposition zur Armlösung und Kopfentwicklung führen. Durch die aufrechte Gebärposition kann die Physiologie

der Geburt aus BEL studiert werden. Ein beobachtendes Vorgehen („hands-off“) steht dem aktiven Vorgehen („hands-on“) gegenüber. Wenn der Steiß geboren ist, ist ein genaues Zeitmanagement zu beachten, jede Art der Verzögerung des Tiefertretens lässt eine Pathologie (i. S. einer Einstellungsanomalie) im Bereich der Arme und oder des Kopfes vermuten. In diesem Fall ist ein frühzeitiges aktives Eingreifen zur Korrektur notwendig. Die Geburt sollte, wenn der Steiß geboren ist, innerhalb der nächsten 3–5 min spätestens abgeschlossen sein (► <https://breechmidwife.files.wordpress.com/2018/11/algorithm-nov-2018.pdf>; ■ Tab. 14.2; ■ Tab. 14.3).

14.3.6 Klassische Manualhilfe

Die Manualhilfe wird zur zügigeren Entwicklung des Kindes durchgeführt. Unterstützt werden die Maßnahmen durch eine Oxytocininfusion und kontinuierlichen Druck von oben, zunächst vom Fundus aus und dann zur Geburt des Kopfes suprasymphysär durch eine weitere Person.

Die Manualhilfe beginnt für die meisten Handgriffe nach dem Sichtbarwerden des unteren Randes des vorderen Schulterblattes. Einzig der Bracht-Handgriff setzt zu einem früheren Zeitpunkt (nach Geburt des Nabels) an. Die Bezeichnungen „Manualhilfe“ und „aktives Management“ sollten nicht dazu führen, dass an dem Kind gezogen wird.

14.3.6.1 Bracht-Handgriff zur Armlösung und zur Kopfentwicklung

Die Hände des Geburtshelfers umfassen den Steiß. Die Daumen liegen auf den Oberschenkeln, die restliche Hand liegt im Kreuzbein-Rücken-Bereich. Das Kind wird, ohne zu ziehen, um die Symphyse der Mutter herumgeleitet. Dabei lassen sich Arme und Kopf ohne weitere Maßnahmen entwickeln. Unterstützt wird der Handgriff durch suprasymphysären Druck (■ Abb. 14.1).

Die meisten Beckenendlagegeburten lassen sich durch den Bracht-Handgriff entwickeln. Bleiben allerdings Arme oder Schultern hängen, muss die Armlösung erfolgen.

14.3.6.2 Armlösung nach Müller

Sind die Arme hochgeschlagen, muss eine Armlösung erfolgen, um den geburtsrelevanten Umfang am nachfolgenden Kopf zu reduzieren. Bei dieser Armlösung wird das Becken um Gesäß und Oberschenkel gefasst und steil nach unten gezogen, bis Schulter und Arm erscheinen. Danach wird das Kind steil nach oben zur Leiste der Mutter geführt, bis die hintere Schulter und der hintere Arm geboren werden (■ Abb. 14.1b).

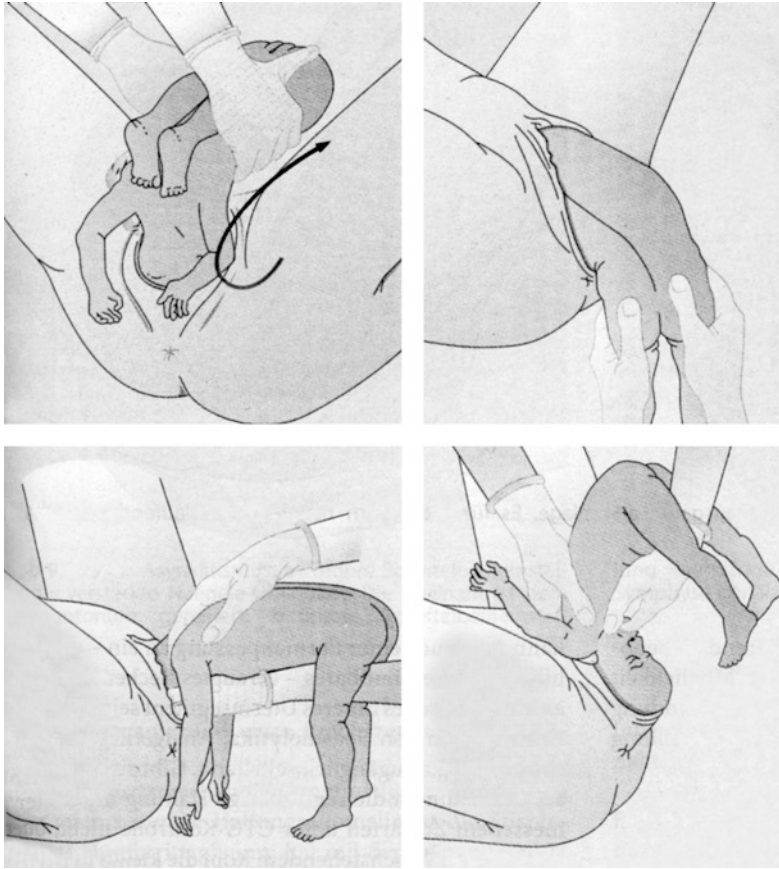
14.3.6.3 Klassische Armlösung

Die klassische Armlösung wird nötig, wenn die Armlösung nach Müller nicht erfolgreich ist. Dabei wird das Kind an den Füßen gefasst und zunächst steil nach unten gezogen, damit Schulter und Arm tiefer treten. Danach wird das Kind steil aufwärts zur Leistenbeuge der Mutter geführt (bei der 1. Beckenendlage zur rechten Seite, bei der 2. Beckenendlage zur linken Seite). Gelöst wird zunächst der hintere Arm. Der Geburtshelfer geht mit mindestens 2 Fingern der rechten Hand bei 1. Beckenendlage in die Scheide ein und streift den Arm über Brust und Gesicht heraus. Wichtig ist, dass mit den 2 Fingern der Arm geschient wird. Danach wird die vordere Schulter nach hinten gedrängt und das Kind um 180° gedreht und der 2. Arm mit den entgegengesetzten Handgriffen entwickelt.

■ ■ Loevset

Manöver zur Armlösung (1936 von Prof. Jörgen Loevset, Bergen, Norwegen beschrieben): In nordischen und angloamerikanischen Ländern kommt häufiger als das Bracht-Manöver das Loevset-Manöver zur Armlösung zur Anwendung. Es erfolgt ein Halten des Kindes mit beiden Händen am knöchernen Becken, das Kind wird mit leichtem Zug nach kaudal und abwärts um 180° gedreht, dann leicht angehoben und in einem gedachten Halbkreis

Tab. 14.2 Level of Evidence (LOE)			
Art der Empfehlung		Level of Evidence (LOE)	Literatur
Geburtsmodus im Vergleich zur Sectio caesarea bei BEL	Die Schwangere sollte informiert werden, dass die vaginale Geburt aus BEL möglich ist, aber im Vergleich zur Sectio caesarea eine leicht erhöhte perinatale Mortalität hat (Impey et al. 2017). Die perinatale Mortalität beträgt: 0,5/1000 bei Sectio caesarea nach der 39+0 Schwangerschaftswoche (SSW) 1/1000 bei der vaginalen Geburt aus Schädellage 2/1000 bei der vaginalen Geburt aus BEL Die Reduktion der perinatalen Mortalität im Rahmen der – hypothetischen – Durchführung einer Sectio in der 39+0 SSW bei allen Schwangeren erfolgt durch drei Faktoren: Verhinderung des intrauterinen Fruchttods (IUFT) nach der 39. SSW Verhinderung von intrapartale Risiken verhindert die vaginale Geburt aus Beckenendlage* *nur der letzte Punkt ist spezifisch für die BEL Die wichtigsten Voraussetzungen für die erfolgreiche Planung/Geburt bei BEL werden vom RCOG zusammengefasst: Auswahl der adäquaten Kandidatin schriftliche Arbeitsanweisungen und verbindliche Handlungsanweisungen, erfahrene Geburtshelfer/erfahrenes Team „Dann ist das Risiko der Geburt aus BEL gleich zur Geburt aus Schädellage oder allenfalls minimal risikohöher“ so Impey et al. 2017	II	Impey et al. 2017 Breech Green Topguideline ► https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/1471-0528.14465
	Keine eindeutige Empfehlung		Cochrane Database of Systematic Reviews: Hofmeyr et al. (2011)
	Höherer Schädellagenanteil und weniger Sectiones am Termin	Ib	Cochrane Database of Systematic Reviews: Hofmeyr und Kulier (2012)
Entbindungsmodus Sectio/vaginale Entbindung			
Äußere Wendung			



■ **Abb. 14.1** a–d Manualhilfe bei Beckenendlage. **a** Entwicklung nach Bracht; **b** Armlösung nach Müller; **c, d** Entwicklung des Kopfes nach Veit-Smellie. (Aus Holzgreve et al. 2007)

um 180° zurückgedreht. Dies wird solange fortgeführt, bis die Arme am Introitus sichtbar werden und spontan herausgleiten bzw. leicht herausgestreift werden. Es ist wie bei allen Manövern darauf zu achten, dass der Körper und der Kopf/Hals immer in einer Linie bleiben.

14.3.6.4 Entwicklung des Kopfes nach Veit-Smellie

Dieser Handgriff wird nach der erfolgreichen Armlösung notwendig. Der Geburtshelfer geht mit der dem kindlichen Bauch zugewandten Hand zwischen Beine und Arme hindurch. Das Kind liegt danach auf dem Unterarm des Geburtshelfers. Der Zeigefinger wird auf dem Oberkiefer des Kindes

platziert. Die zweite Hand wird von oben um die Schultern gelegt, um den Kopf zu führen. Nun wird der Kopf in den geraden Durchmesser gedreht/ausgerichtet und durch den Finger zur Brust hin gebeugt. Zunächst erfolgt ein moderater Zug abwärts, bis die Nacken-Haar-Grenze sichtbar wird (■ Abb. 14.1c). Danach wird das Kind langsam noch oben symphysenwärts angehoben (■ Abb. 14.1d).

Falls dieser Handgriff nicht erfolgreich war, muss der Kopf mit der Zange (Piper- oder Kielland-Zange) entwickelt werden. Eine zweite Person hält das Kind, und der Geburtshelfer legt die Zange wie üblich biparietal an. Der Zug erfolgt auf sich zu, ein Absenken der Löffel ist in dieser Situation nicht notwendig (■ Tab. 14.3).

Tab. 14.3 Physiologischer und pathologischer Geburtsverlauf aus BEL in aufrechter Gebärlageposition

Normaler Geburtsfortschritt bei der Geburt aus Beckenendlage – Physiologischer Geburtsverlauf „hands-off“ approach	Auffälliger/pathologischer Geburtsfortschritt bei der Geburt aus Beckenendlage „hands-on“ approach
Größter Diameter des kindlichen Beckens (Diameter bitrochanterica) ist sichtbar, die führende kindliche Pobacke ist unter der Symphyse sichtbar und wird als erstes geboren, dann folgt die andere Pobacke Der kindliche Steiß ist mit dem Diameter bitrochanterica größer als der biparietale Durchmesser des kindlichen Kopfes in einem normal entwickelten Kind „d. h. wenn der Steiß geboren ist, passt der Kopf auch durch das Becken“ Beachte: dies trifft nur zu, wenn sich der kindliche Kopf in Flexion befindet (kleinstes Durchtrittsplanum)	Nach einem Geburtsstillstand in der Austreibungsphase (> 1 Stunde Muttermund vollständig eröffnet, Steiß tritt nicht tiefer) Reevaluation ggf. Mobilisation, Positionswechsel Bei unauffälligem CTG Pressversuch ggf mit Fundusdruck möglich, wenn kein Fortschritt: Sectio caesarea
Langsames Tiefertreten und dabei Rotation des kindlichen Körpers bis vollkommen ausrotiert, d.h man blickt entweder auf den Rücken des Kindes (Schwangere in der „Rückenlage“) oder auf den Bauch des Kindes (Gebärende in aufrechtem Vierfüßlerstand) Kindlichen Beine kommen spontan und ohne Hilfe, nur wenn der Damm sehr straff ist, kann es sinnvoll sein, die Beine herauszuleiten Geburt nun in ≤3 min zu erwarten	Rotation des kindlichen Körper bleibt aus, man sieht die linke oder rechte Flanke des Kindes, es tritt nicht tiefer Ursache: Arm/Arme sind „hochgeschlagen“ Kein Geburtsfortschritt heißt nun aktives Eingreifen – „Hands-on“ Vaginale Untersuchung Bestätigung: Arme sind hochgeschlagen Sind die Arme vor dem Kopf – dann einfaches „Herausstreichen“ Sind die Arme hinter dem Kopf – „nuchal arms“: Loevset-Manöver, bzw Modifikation davon notwendig („shoulder girdle grip“) Manuelle Rotation des Kindes mit strenger Beachtung des Erhalt der Längsachse
Arme sind in der Regel vor dem Körper und „fallen“ mit dem weiteren Tiefertreten des Körpers einer nach dem anderen heraus Hierbei ist oft eine leichte Rotation nach links und rechts zu sehen („dancing movement“ „wriggling movements“)	Arme, die hinter dem Kopf sind, werden durch das Manöver vor den Kopf gebracht und dann vorsichtig herausgestrichen, dann in aller Regel komplette Rotation des Körper des Kindes und Geburt zu erwarten

(Fortsetzung)

■ Tab. 14.3 (Fortsetzung)

Normaler Geburtsfortschritt bei der Geburt aus Beckenendlage – Physiologischer Geburtsverlauf „hands-off“ approach	Auffälliger/pathologischer Geburtsfortschritt bei der Geburt aus Beckenendlage „hands-on“ approach
Kopf ist in Flexion und wird spontan geboren Oft muss das Neugeborene nur noch „aufgefangen“ werden	Nach weiterem Pressversuch kein Sichtbarwerden oder Tiefertreten des kindlichen Kopfes/Kinns (Perineum nicht vorgewölbt), dann erneut aktives Vorgehen Kein Geburtsfortschritt heißt nun erneut aktives Eingreifen- „Hands-on“ Kopf ist nicht in der Flexion und möglicherweise auch nicht völlig ausrotiert Vaginale Untersuchung, das Kinn des Kindes sollte in die Mittellinie gebracht werden dann mit dem Veit-Smellie-Manöver kindlichen Kopf maximal beugen und in Richtung der maternalen Symphyse leiten Im VFST kann ein leichter Druck auf die kindlichen Klavikula beidseits erfolgen und das Kind so in Richtung maternaler Symphyse geleitet werden. Beide Manöver können mit suprasymphysären Druck kombiniert werden Falls keine erfolgreiche Entwicklung des Kopfes, Drehen der Schwangere in Rückenlage und Nutzung der Piper- oder Kiellands-Zange in üblicher Weise. Eine Hilfsperson sollte dabei das Kind hochhalten Info Neonatologie zum „stand by“ nun sinnvoll oder wenn Geburt ≥ 5 min dauert
Die Angabe von Zeiten basieren auf allgemeinen Regeln zur Geburt und Verhinderung von Schädigungen des Neugeborenen	

14.3.6.5 Manuelle Extraktion

Die Extraktion bei einer Einlingsschwangerschaft ist nur in absoluten Ausnahmesituationen zulässig. Bei der Geburt des 2. Zwillings ist sie hingegen möglich, oft kombiniert mit einer Wendung auf dem Fuß. Im Gegensatz zur Manualhilfe, die erst beginnt, wenn der Steiß des Kindes geboren ist, wird die Extraktion noch zuvor begonnen.

14.4 Zusammenfassung und Empfehlungen

Insgesamt wird in Deutschland aktuell die Geburt aus Beckenendlage teils kontrovers diskutiert, in vielen einzelnen Zentren werden alle beschriebenen Optionen angeboten. Die

Schwangere nach ausführlicher Beratung betreut und es finden vaginale Geburten aus BEL statt. Nach der neusten Datenlage kann für ein ausgewähltes Kollektiv die Geburt aus Beckenendlage genauso sicher oder allenfalls minimal risikoerhöhrt zur Schädellage angeboten werden. Die Rolle der Beckenmessung ist unklar, aber aus wissenschaftlichen Gründen wird sie vielerorts durchgeführt. Zusammenfassend sollte festgehalten werden, dass eine sorgfältige Risikoselektion, eine genaue Diagnostik, eine ausführliche ergebnisoffene Aufklärung und die Wünsche der werdenden Eltern und nicht zuletzt die Erfahrung und die Infrastruktur des Zentrums bei der Entscheidung berücksichtigt werden müssen. Die vaginale Geburt ist nach Abklärung aller genannten Faktoren als Entbindungsverfahren bei reifen Kindern möglich um ausgewählten Schwangeren anzubieten.

Literatur

- Berg (1989) Beckenendlage (Empfehlung der Dt. Gesellschaft für Perinatale Medizin). Perinatalmedizin 1989:34–37
- Berghenegouwen LA, Meertens LJ, Schaaf J, Nijhuis JG, Mol BW, Kok M, Scheepers HC (2014) Vaginal delivery versus caesarean section in preterm breech delivery: a systematic review. Eur J Obstet Reprod Biol 172(1):1–6
- Berhan Y, Haileamlak A (2016) The risks of planned vaginal breech delivery versus planned caesarean section for term breech birth: a meta-analysis including observational studies. BJOG 123(1):49–57. ► <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13524>
- Bue L, Laszus FF (2016) Moxibustion did not have an effect in a randomised clinical trial for version of breech position. Dan Med J 63(2):A5199
- Burgos J, Pijoan JI, Osuana C, Cobos P, Rodriguez L, Centeno Mdel M, Serna R, Jimenez A, Garcia E, Fernandez-Llebrez L, Melchor JC (2016) Increase pain relief with remifentanyl does not improve the success rate of external cephalic version: a randomized controlled trial. Acta Obstet Gynecol Scand 95(5):547–554
- Cluver C, Gyte GML, Sinclair M, Dowswell T, Hofmeyr G (2015) Interventions for helping to turn term breech babies to head first presentation when using external cephalic version. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 2. Art.No.: CD000184. ► <https://doi.org/10.1002/14651858>
- Coyle ME, Smith CA, Peat B (2005) Cephalic version by moxibustion for breech presentation. Cochrane Database of Syst Rev 2:CD003928. ► <https://doi.org/10.1002/14651858>
- Dudenhausen JW, Pschyrembel W (2001) Praktische Geburtshilfe, 19. Aufl. De Gruyter, Berlin
- Feige A, Krause M, Lenz A (1997) Entscheidungskriterien zur vaginalen Beckenendlagegeburt – Einfluss auf die kindliche Früh- und Spätmorbidität. Z Geburtsh Neonatal 201(Suppl 1):35–42
- Feige A, Krause M (1998) Beckenendlage. Urban & Schwarzenberg, München
- Flock F, Stoz F, Paulus W, Scheuerle B, Kreienberg R (1998) Äußere Wendung aus Beckenendlage in Schädellage: Einflussfaktoren, Nutzen und Risiken. Zentralbl Gynäkol 120:60–65
- Gravenhorst JB, Schreuder AM, Veen S et al (1993) Breech delivery in very preterm and very low birth weight infants in the Netherlands. Br J Obstet Gynecol 100:411–415
- Guittier MJ, Pichon M, Dong H, Irion O, Boulvain M (2009) Moxibustion for breech version: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 114(5):1034–1040
- Habek D, Cerkkrz Habek J, Jaust M (2003) Acupuncture conversion of fetal breech presentation. Fetal Diagn Ther 18:418–421
- Hannah ME, Hannah WJ, Hewson SA, Hodnett ED, Saigal S, Willian AR (2000) Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised multicentre trial. Lancet 356:1375–1383
- Hofmeyr GJ, Hannah M, Lawrie TA (2011) Planned caesarean section for term breech delivery. Cochrane Database Syst Rev 1:CD000166. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000166> (assessed as up to date: 31 March 2015)
- Hofmeyr GJ, Kulier R (2012) External cephalic version for breech presentation at term. Cochrane Database Syst Rev 10:CD000083. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000083.pub2> (assessed as up to date: August 22, 2012)
- Hofmeyr GJ, Kulier R (2005) Cephalic version by postural management for breech presentation. Cochrane Database Syst Rev 3:CD000051. ► <https://doi.org/10.1002/14651858>
- Hofmeyr GJ, Kulier R, West HM (2015) External cephalic version for breech presentation at term. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 4. Art. No.:CD000083. ► <https://doi.org/10.1002/14661858>
- Holzgreve W, Geipel A, Hösli I et al (2007) Pathologie von Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. In: Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W, Schneider KTM, Weiss JM (Hrsg) Gynäkologie und Geburtshilfe, 2. Aufl. Springer, Berlin, S 478–588
- Hutton EK, Hofmeyr GJ (2015) External cephalic version for breech presentation before term. Cochrane Database Syst Rev 1:CD000084. ► <https://doi.org/10.1002/14651858>
- Kessler J, Moster D, Albrechtsen S (2015) Intrapartum monitoring with cardiotocography and ST-waveform analysis in breech presentation: an observational study. BJOG 122(4):528–535. ► <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12989>
- Khaw KS, Lee SW, Ngan Kee WD, Law LW, Lau TK, Ng FF, Leung TY (2015) Randomized trial of anaesthetic interventions in external cephalic version for breech presentation. Br J Anaesth 114(6):944–950
- Kirschbaum M, Hermsteiner M, Künzel W (1998) Vaginale und abdominale Entbindung de Beckenendlage. Gynäkologe 31:761–771
- Kotaska A, Menticoglou S, Gagnon R (2009) Vaginal delivery of breech presentation. J Obstet Gynaecol Can 31(6):557–578
- Krause M, Gerede A, Fischer T, Feige A (1994) Vaginale Geburt aus Beckenendlage erhöht nicht die kindliche Frühmorbidität – Ergebnisse von 423 aus Beckenendlage geborenen Kindern aus den Jahren 1988–1992. Z Geburtsh Perinatol 198(3):88–95

- Kubli F (1975) Geburtsleitung bei Beckenendlage. *Gynäkologe* 8:48–57
- Laros RK, Flanagan TA, Kilpatrick SJ (1995) Management of term breech presentation: A protocol of external cephalic version and selective trial of labor. *Am J Obstet Gynecol* 172:1916–1925
- Louwen F, Daviss BA, Johnson KC, Reitter A (2017) Does breech delivery in an upright position instead of on the back improve outcomes and avoid cesareans? *Int J Gynaecol Obstet* 136(2):151–161. ► <https://doi.org/10.1002/ijgo.12033>
- Mattern D, Straube B, Hagen H (1998) Der Einfluss des Entbindungsmodus auf Frühmortalität und Mortalität von Frühgeborenen (34. SSW). *Z Geburt Neonatol* 202:19–24
- Munoz H, Guerra S, Perez-Vaquero P, Valero Martinez C, Aizpuru F, Lopez-Picado A (2014) Remifentanyl versus placebo for analgesia during external cephalic version: a randomised clinical trial. *Int J Obstet Anesth.* 23(1):52–57
- Reitter A, Daviss BA, Bisits A, Schollenberger A, Vogl T, Herrmann E, Louwen F, Zangos S (2014) Does pregnancy and/or shifting positions create more room in a woman's pelvis? *Am J Obstet Gynecol* 211(6):662.e1–662.e9. ► <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.06.029>
- Saling E, Müller-Holve W (1975) Äußere Wendung des Feten aus Beckenendlage in Schädellage unter Tokolyse. *Geburtsh Frauenheilkd* 35:149–154
- Sananes N, Roth GE, Aissi GA, Meyer N, Bigler A, Bouschbacher JM, Helmlinger C, Viville B, Guilpain M, Gaudineau A, Akladios CY, Nisand I, Langer B, Vayssié C, Favre R (2016) Acupuncture version of breech presentation: a randomized sham-controlled single-blinded trial. *Eur J Obstet Reprod Biol.* 204:24–30
- Schulz H, Jorde A, Morack G (1999) Entbindungsmodus und Neonatalzustand in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Geburten aus Beckenendlage. *Zentralbl Gynäkol* 121:290–295
- Velzel J, Vlemmix F, Opmeer BC, Molkenboer JF, Verhoeven CJ, van Pampus MG, Papatsois DN, Bais JM, Vollebregt KC, van der Esch L, Van der Post JA, Mol BW, Kok M (2017) Atosiban versus fenoterol as a uterine relaxant for external cephalic version: randomised controlled trial. *BJM* 26:356
- Young PF, Johanson RB (2001) The management of breech presentation at term. *Curr Opin Obstet Gynecol* 13:589–593

Misgav-Ladach-Section („Der sanfte Kaiserschnitt“)

Michael Stark und Jürgen Wacker

15.1 Einleitung – 217

15.2 Operationstechnik – 217

15.2.1 Optimale Positionierung des Operateurs – 217

15.2.2 Positionierung der Gebärenden – 217

15.2.3 Art des Bauchschnitts – 218

15.2.4 Durchführung des Bauchschnitts – 218

15.2.5 Eröffnung des Peritoneums – 219

15.2.6 Uterotomie – 220

15.2.7 Plazentalösung – 220

15.2.8 Nähen des Uterus – 220

15.2.9 Verschließen des Peritoneums (oder besser: Offenlassen des Peritoneums) – 221

15.2.10 Verschluss der Faszie – 222

15.2.11 Verschluss der Haut – 222

15.3 Ergebnisse der Misgav-Ladach-Methode – 222

15.4 Kaiserschnitt vs. natürliche Geburt – 223

15.4.1 Definitionen, Analyse der Daten (Entwicklung der Sectiorate) – 223

15.4.2 Juristische Aspekte bei geplanter Sectio caesarea ohne medizinische Indikation – 224

15.4.3 Können wir die Sectiorate beeinflussen und wollen wir das auch? – 225

**15.5 Entscheidungshilfen bei der Wahl des Geburtsmodus
bei Schwangeren mit vorausgegangener Sectio
caesarea – 226**

**15.6 Schwierige Kindesentwicklung bei der
Sectio caesarea – 228**

Literatur – 230

15.1 Einleitung

Jedes operative Verfahren setzt sich aus Hunderten von Bewegungen zusammen. Jede hat eine Herkunft und ihre Geschichte, jede dient einem bestimmten Zweck und sollte einen bestimmten Ausführungsweg haben.

Traditionelle Verfahrensweisen haben in vielen Bereichen nach wie vor ihre Vorteile, aber nicht unbedingt in der heutigen Chirurgie der evidenzbasierten Ära. In dieser Ära werden Daten gesammelt und verglichen, die anhand von Prospektivstudien eine objektive Auswertung des Einflusses von Ausführungsschritten ermöglichen. Oft zeigt die Analyse der bisher erscheinenden Variation angewandten Methoden und der dabei verwendeten chirurgischen Instrumente, dass sie weniger vorteilhaft sind als angenommen, manchmal sogar sehr nachteilig für den Patienten. Unbedingt notwendig ist es daher, jedes Operationsverfahren zu reevaluieren, d. h. jeden Schritt zu rationalisieren, zu rechtfertigen und – wenn durch Vergleichsstudien belegt und für berechtigt befunden – die den neuen Erkenntnissen gemäßen Durchführungswege festzulegen.

Es ist verwunderlich, dass bis heute keine standardisierte Methode der Sectio caesarea existiert, die durch die Methoden der evidenzbasierten Medizin begründet ist. Darüber hinaus werden sogar an den jeweiligen Geburtskliniken verschiedene Variationen der Sectio durchgeführt.

Unter diesem gedanklichen Aspekt haben wir begonnen, jedes gynäkologische und geburtshilfliche Operationsverfahren kritisch zu reevaluieren. Kein einziger Operationsschritt soll dabei als Tabu betrachtet werden, denn wir sind überzeugt, dass nur durch persönliche Aufgeschlossenheit und Selbstkritik sowie die Fähigkeit, flexibel zu denken und sich von evidenzbasierten Fakten überzeugen zu lassen, optimierte Operationsverfahren erreicht werden können. Jeder einzelne Schritt der Operation sollte dabei auf seine Sinnhaftigkeit evaluiert werden. Heute existieren für die meisten abdominalen Operationen alternative, endoskopische oder Roboter-gestützte

Interventionen. So gesehen wird die Sectio caesarea die einzige indizierte Laparotomie auch in Zukunft sein.

Das Resultat unserer Überlegungen zur Optimierung der einzelnen Operationsschritten ist die sog. Misgav-Ladach-Sectio-Methode. Die Misgav-Ladach-Methode hat sich seither als ein Operationsverfahren erwiesen, das mit wenigen, einfachen, optimierten Schritten viel bessere Ergebnisse erzielt als die bisher jahrzehntelang verwendeten traditionellen Methoden.

15.2 Operationstechnik

Dieses Kapitel beschäftigt sich hauptsächlich mit der Operationstechnik des Kaiserschnitts und nicht mit der Routineverwendung von Antikoagulanzen, Antibiotika etc.

15.2.1 Optimale Positionierung des Operators

Die Position des Operators ist von großer Bedeutung. Rechtshändige Chirurgen sollten auf der rechten Seite der Gebärenden stehen, da es so optimal ist, den Kopf des Kindes mit der rechten Hand zu entbinden. Dadurch kommt es zu weniger Erweiterung der Uterotomie am Uterus bei der Entwicklung des Kopfes und dadurch wiederum zu weniger Blutungen. Beim Nähen des Uterus führt die Spitze der Nadel weg von der Blase, um die Gefahr eventueller Blasenanstiche zu reduzieren.

15.2.2 Positionierung der Gebärenden

Die Positionierung der Gebärenden in einer Trendelenburg-Position erleichtert den Zugang zur unteren Bauchhöhle und erübrigt die Verwendung von Bauchtüchern, da die Dünndarmschlingen nach hinten fallen. Der Gebrauch von Bauchtüchern verursacht Verwachsungen (Down et al. 1980). Fruchtwasser, das in der Bauchhöhle verbleibt, wirkt bakteriestatisch

(Larsen und Davis 1984; Larsen und Galask 1975). Wenn man Bauchtücher verwendet, wird das Fruchtwasser von diesen aufgesaugt, und dessen Schutz geht verloren.

Die Trendelenburg-Position beeinflusst die Verbreitung der Regionalanästhesie (Setayesh et al. 2001). Luftembolie, auch wenn diese klinisch nicht in Erscheinung tritt, ist bei Kaiserschnitten häufiger, als man denkt (>50 %), und eine tiefe Trendelenburg-Position kann deshalb zu Schäden führen (Lowenwirt et al. 1994). Diese Faktoren muss man einkalkulieren, wenn man die Patientin positioniert, und sollte ein Embolieverdacht entstehen, so ist eine sofortige umgekehrte Trendelenburg-Positionierung herzustellen und die Bauchhöhle mit physiologischer Kochsalzlösung zu füllen. Da die meisten Kaiserschnitte unter Regionalanästhesie durchgeführt werden, sollte man auch die Bequemlichkeit der Patientin und die Einschätzung des Anästhesisten bezüglich der Steilheit der Lagerung abwägen.

Die Beine der Gebärenden sollten parallel liegen. Werden diese abduziert, entsteht eine Spannung auf der Faszie, was den Verschluss erschwert.

➤ Es ist äußerst wichtig, dass die Faszie beim Nähen spannungslos ist. Dafür dürfen die Beine der Gebärenden nicht abduziert sein.

15.2.3 Art des Bauchschnitts

Seit dem ersten beschriebenen Kaiserschnitt durch **Ferdinand Kehrer** am 25.09.1881 in Meckesheim bei Heidelberg (Nordbaden, Rhein-Neckar-Kreis), bei dem Mutter und Kind am Leben geblieben waren, hat man Bauchschnitte bei Kaiserschnitten traditionell mit Längsschnitt durchgeführt. Da in diesen Jahren die Uterotomie mittels Längsschnitt durchgeführt wurde, war dies eine logische und optimale Vorgehensweise.

1897 beschrieb **Johannes Pfannenstiel** einen Querschnitt als eine Alternative zu dem damalig üblichen Längsschnitt, die ästhetische Vorteile mit sich bringt (Pfannenstiel 1897). Hieran wird

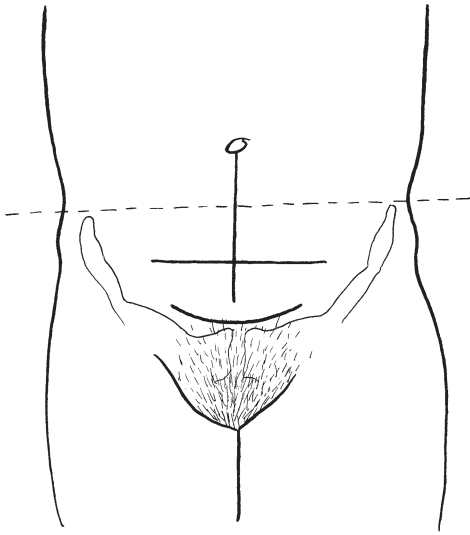
nun die Macht der Tradition offensichtlich. Viele Jahre hat man den Pfannenstiel-Schnitt angewandt, ohne jemals Vergleichsstudien durchzuführen. Erst 74 Jahre später haben Mowat und Bonnar Längsschnitte mit Pfannenstiel-Querschnitten bei Kaiserschnitten miteinander verglichen. Dabei wurden manche erwartete Vorteile des Querschnitts tatsächlich bestätigt (Mowat und Bonnar 1971).

1972 hat **Joel-Cohen** einen alternativen Querschnitt beschrieben, bei dem die Eröffnung der Faszie über der Linea arcuata erfolgt. Da sich auf dieser Höhe die Faszie frei über den Mm. recti abdominales. Der Vergleich des dem Kaiserschnitt angepassten Joel-Cohen-Schnitts mit dem Pfannenstiel-Schnitt ergab, dass die febrile Morbidität und der Verbrauch an Schmerzmitteln deutlich geringer ist (Stark und Finkel 1994). Seit der Umstellung der Uterotomie von Längs- auf Querschnitte durch **John Martin Munro-Kerr** im Jahr 1924 (Hewitt 1961) werden Uterotomien weltweit in dieser Form durchgeführt. Die Kombination der Munro-Kerr- und der modifizierten Joel-Cohen-Schnitte bietet einen optimalen Zugangsweg zum unteren Uterinsegment.

15.2.4 Durchführung des Bauchschnitts

Ein oberflächlicher Schnitt ausschließlich durch die Kutis wird innerhalb einer physiologischen Querlinie der Haut durchgeführt in einer Höhe von etwa 3 cm unterhalb einer imaginären Linie, die die beiden Spinae iliacae anteriores superiores verbindet. Um einen genauen Querschnitt innerhalb einer Hautlinie zu erreichen, sollte man den Schnitt von vornherein genau planen und die Haut entsprechend markieren. Die Markierung ermöglicht dem (rechtshändigen) Operateur, den vorgesehenen Anfangspunkt nach links zu spannen und den Schnitt in Richtung der rechten Markierung zu führen, ohne einen asymmetrischen Schnitt zu verursachen.

Die ■ Abb. 15.1 zeigt die Schnittführung bei der Misgav-Ladach-Section-Methode.



■ **Abb. 15.1** Schnittführung aus Obstetrics unplugged

In der Mitte des Schnitts, wo keine bedeutenden Blutungen auftreten können, vertieft man die Öffnung durch einen Querschnitt bis zur Faszie. In der Faszie wird eine transverse Öffnung von 4–5 mm geschaffen, durch die man die Fasern der Mm. recti abdominis sehen kann.

Eine gerade Schere mit abgerundeten Kanten wird an beiden Seiten der Faszie mit einer Öffnung von 2–3 mm angelegt, wobei eines der Scherenblätter über und eines unterhalb der Faszie angesetzt wird. Die Schere wird lateral nach links so weit geschoben, bis die Länge der geplanten Öffnung erreicht ist, anschließend in ähnlicher Weise nach rechts geschoben entlang des Verlaufs der Faszie, um diese nicht zu verletzen. So wird die Faszie unter den Blutgefäßen und dem Fettgewebe geöffnet.

- Eine gerade Schere mit abgerundeten Spitzen ist wichtig, da eine gekrümmte Schere von der Querlinie wegführen kann. Während des Schiebens dürfen auf keinen Fall Schnittbewegungen ausgeführt werden, da ansonsten Blutgefäße getroffen werden könnten. Die Öffnung der Scherenspitze von 2–3 mm muss während der gesamten Eröffnung konstant beibehalten werden.

Die Öffnung in der Faszie wird in der Mitte des Schnitts mittels der 2 Zeigefinger nach oben und unten gezogen, was ermöglicht, dass der Operateur und sein Assistent jeweils ihre beiden Zeige- und Mittelfinger (der rechten Hand) unterhalb der Mm. recti platzieren können. Gemeinsam ziehen sie die Muskeln langsam zu sich heran und damit auch das Fettgewebe und die Blutgefäße, die eine laterale Elastizität aufweisen, beliebig weit, bis die gewünschte Breite der Öffnung erreicht ist. Eine Hämostase ist selten notwendig. Mit dieser Methode können mehrere Operationen ohne eine einzige Blutstillung durchgeführt werden.

Falls die Zugkraft nicht reicht, wie es bei übergewichtigen Frauen oder einer Folgeoperation aufgrund von Adhäsionen der Fall sein könnte, kann jeder Operateur 4 Finger für das Ziehen einsetzen. In einem solchen Fall sollten aber der Zeigefinger und der Mittelfinger der linken Hand unmittelbar auf dem Zeigefinger und dem Mittelfinger der rechten Hand aufgelegt werden und ein gemeinsamer Zug erfolgen. Der Grund dafür ist, dass Blutgefäße – ähnlich einer Saite auf einem Musikinstrument – zwar eine laterale Elastizität aufweisen, aber wenig Längselastizität. Ziehen mit 4 Fingern nebeneinander bringt die Tendenz mit sich, dass sich die Finger der beiden Hände voneinander entfernen und so ein Spannen und Reißen der Blutgefäße eintreten kann.

- **Das Ziehen sollte fest und langsam erfolgen, um dem Gewebe die Gelegenheit zu geben, dem Zug nachzugeben.**

15.2.5 Eröffnung des Peritoneums

Das Peritoneum hat keine eigenen Blutgefäße. Da es die intraabdominalen Strukturen umhüllt, könnte eine blinde Eröffnung mit scharfen Instrumenten wie Schere oder Skalpell evtl. zu Verletzungen der Dünndarmschlingen führen.

Durch wiederholte Dehnung des Peritoneums mittels zweier Zeigefinger entsteht eine

kleine Öffnung (Stark 2009). Wird diese nach oben und unten gezogen, wird das Peritoneum quer eröffnet.

- **Es ist wichtig, diesen Schritt weit oberhalb der Blase durchzuführen, um der Blase nicht zu schaden.**

15.2.6 Uterotomie

Der schottische Arzt John Martin Munro-Kerr (1868–1960) hat 1924 die Vorteile des Querschnitts im unteren Uterinsegment gegenüber dem damals traditionellen Längsschnitt nachgewiesen.

Ein Vorteil dieser Umstellung ist der geringere Blutverlust. Außerdem treten in den Folgeschwangerschaften weniger Rupturen auf, da während der Entwicklung des unteren Segments die Fasern quer positioniert werden. Diese Queröffnung verläuft also relativ physiologisch entlang der Fasern und ist daher weniger traumatisch. Der Längsschnitt wird heute wegen der Risiken für Rupturen in Folgeschwangerschaften kaum verwendet (Borso 1957). Dennoch gibt es Situationen, in denen manche Geburtshelfer einen Längsschnitt im unteren Segment bevorzugen, wie z. B. bei Prä-maturität oder Mehrlingen (Neeser et al. 1988).

Die Frage, ob die Blase heruntergeschoben werden soll, ist noch offen. Auch wenn kurzfristige Vorteile bestehen, wenn man den Uterus über der Blasenumschlagsfalte eröffnet (Hohlgeschwandtner et al. 2001), bedarf der langfristige Vergleich noch weiterer prospektiver Studien. Wir bevorzugen, den Uterus so tief wie möglich zu öffnen, da sich im tieferen Segment weniger Muskelfasern und mehr Bindegewebe (6,4 % Muskelgewebe im unteren Uterinsegment versus 68,8 % im Corpus uteri) befinden. Das verursacht weniger Schaden am Myometrium.

Sowohl die Länge des Bauchschnitts als auch die Breite der Öffnung des unteren Segments müssen entsprechend der Gewichtsschätzung und der Position des Kindes geplant werden. Bei Beckenendlagen z. B.

sollte man großzügig planen, um die Geburt untraumatisch durchführen zu können.

15.2.7 Plazentalösung

Nach der Entwicklung des Kindes kann die Plazenta manuell oder mittels leichter Traktion der Nabelschnur mit Druck von oben abgelöst werden.

Gemäß einem Cochrane Database Review verursacht eine manuelle Ablösung der Plazenta mehr Blutungen sowie häufigeres Auftreten von Endometritis (Wilkinson und Enkin 2000). Das stimmt sicherlich in den Fällen, in denen bereits ein frühzeitiger Blasensprung erfolgte (Lasley et al. 1997).

15.2.8 Nähen des Uterus

15.2.8.1 Lagerung des Uterus während der Naht

Der Uterus kann mit Vorlagerung (Exteriosation) des Uterus oder innerhalb des Körpers genäht werden. Beide Methoden haben ihre Anhänger.

Die Vorteile der Vorlagerung während des Nähens bestehen zum einen in der Möglichkeit, schneller nähen zu können (Darj und Nordström 1999; Hershey und Quilligan 1978; Wahab et al. 1999), und zum anderen darin, den Uterus manuell zu kontrahieren und dadurch den Blutverlust zu reduzieren. Weitere Vorteile sind ein besseres Sichtfeld auf Darmschlingen und die notwendige Inspektion der Ovarien.

15.2.8.2 Nahttechnik

Für das Nähen des Uterus gibt es mehrere Varianten: eine zweischichtige Naht, bei der die eine Schicht kontinuierlich und die andere mit Einzelknopfnähten genäht wird, oder solche, bei denen vorher die Ecken separat genäht und dann zweischichtig kontinuierliche oder Einzelknopfnähte verwendet werden.

Bereits in den 1970er Jahren konnten Csucs et al. nachweisen, dass einschichtiges

Nähen des Uterus anatomisch bessere Narben bildet (Csucs et al. 1972). Befürworter des einschichtigen Nähens waren auch Jelsema et al. (1993) und Hauth et al. (1992). Auch wenn es Behauptungen gibt, dass einschichtiges Nähen mehr Rupturen in den Folgeschwangerschaften verursachen kann (Bujold et al. 2002), gibt es zahlreiche Fallbeispiele dafür, dass einschichtiges Nähen keine Nachteile aufweist (Hudić et al. 2010).

2016 konnten Bennich et al. zeigen, dass eine zweischichtige Naht keinen Einfluss auf die Dicke der Uteruswand hat.

Die Bevorzugung des einschichtigen Nähens beruht auf der physiologischen Tatsache, dass sich sofort nach der Geburt eine rigorose Involution des Uterus vollzieht. Das Nahtmaterial dient nur der Hämostase in den ersten Stunden. Später verliert das Myometrium an Volumen, und das Nahtmaterial liegt frei um das kontrahierte Gewebe. Je mehr Nahtmaterial verwendet wird, desto mehr Fremdkörperreaktionen treten auf, was wiederum zu einem erhöhten Schmerzmittelbedarf führt.

➤ **Auch wenn diesbezüglich mehrere Prospektivstudien durchgeführt werden müssen, ist für uns der optimale Weg des Nähens eine einschichtige, kontinuierliche und überwendige Naht.**

Einzelne Nähte verursachen wegen der größeren Zahl von Knoten mehr Reaktionen des Gewebes, durch die die Narbe geschwächt wird. Je größer die Nadel ist, desto weniger Schritte braucht man, um Hämostase zu erreichen. Wir verwenden eine 80 mm runde Nadel mit einem 90 cm langen Faden. Je größer die Nadel ist, um so weniger Nahtmaterial braucht man. Weniger eingebrachtes Nahtmaterial bedeutet auch eine geringere Fremdkörperreaktion (Stark et al. 1994).

Nach dem Nähen befinden sich Blut und Fruchtwasser in der Peritonealhöhle. Koagel kann man manuell entfernen, da keine Bauchtücher eingesetzt werden sollen. Flüssiges Blut wird durch das Peritoneum bzw. durch die Lymphwege resorbiert. Das Fruchtwasser

wirkt bakteriostatisch bei höheren Temperaturen (Larsen und Davis 1984). Dennoch sollte bei Verdacht auf Amnionitis die Bauchhöhle mit einer physiologischen Salzlösung gespült werden.

15.2.9 Verschließen des Peritoneums (oder besser: Offenlassen des Peritoneums)

Die Chirurgen aller Disziplinen haben als selbstverständlich angenommen, dass jede anatomische Schicht in ihre Ausgangslage zurückverlegt werden soll. Diese Aufgabe wurde durch die Einführung der Anästhesie 1846 durch Morton erleichtert, wodurch die Chirurgen ohne den durch den Schmerz hervorgerufenen Leidensdruck ihrer Patientinnen operieren konnten.

Das Peritoneum kann nicht durch Aneinanderfügen seiner Ränder genäht werden. Näht man das Peritoneum, so entstehen über dessen Rändern Brücken von Blutgefäßen, die zu Herden für Verwachsungen werden.

Wie Ellis (1980) nachgewiesen hat, bilden die Coelomzellen schon innerhalb weniger Tage ein neues Peritoneum.

1983 haben wir begonnen, das parietale Peritoneum und seit 1984 das viszerale Peritoneum offen zu lassen. 1991 konnten wir nachweisen, dass bei wiederholten Kaiserschnitten signifikant weniger Verwachsungen in den Fällen gefunden werden, in denen man in der vorherigen Operation das Peritoneum offen lässt (Stark 1993).

➤ **Der Verschluss des Peritoneums verlängert die Operationsdauer, verursacht mehr Fremdkörperreaktionen und dadurch auch mehr Schmerzen und Verwachsungen und sollte deshalb vermieden werden. Dies betrifft sowohl das parietale als auch das viszerale Peritoneum (Royal College of Obstetrics and Gynaecology – RCOG 2002).**

15.2.10 Verschluss der Faszie

Oberhalb der Linea arcuata ist die Faszie auf der lateralen Seite zweischichtig. Es ist bedeutend, beide Schichten in die Naht einzubinden. Wir fassen auf beiden Seiten die beiden Schichten der Faszie mit jeweils einer Péan-Klemme, und auf 3/4 des Weges zum Assistenten wird der kraniale und kaudale Teil der Faszie mit jeweils einer weiteren Péan-Klemme versehen. Die 1. Naht wird unterhalb der Faszie so durchgeführt, dass die beiden Schichten von innen nach außen und dann von außen nach innen genäht werden, sodass der Knoten unterhalb der Faszie liegt. So reduziert man Fremdkörperreaktionen und die lokale postoperative Empfindlichkeit unter der Haut.

Nach dem Knoten näht man weiter, zunächst von innen nach außen und anschließend kontinuierlich in Richtung des Assistenten, der die beiden auf dem vorher genannten Ansatzpunkt befindlichen Péan-Klemmen hält. Dadurch ist gesichert, dass sich die Hände des Assistenten nicht mit den Händen des Operateurs kreuzen. Der Assistent sollte die Instrumente weder zu weit auseinander halten, damit keine Spannung auf der Faszie entsteht, noch zu nahe aneinander, um dem Operateur die Möglichkeit der Einsicht in den Bauchraum zu geben und um sicherzustellen, dass keine Schlingen oder ein Anteil des Omentum in die Naht eingefasst werden. Sobald die Naht beide Klemmen erreicht, nimmt der Assistent diese weg und hält die letzte Péan-Klemme, die die beiden Schichten auf seiner Seite zusammenhält. Es ist wichtig, auch an seinem Ende beide Schichten mit der Nadel zu fassen. Die Klemme wird entfernt, nachdem der Knoten gesetzt wurde.

Ein weiterer Vorteil, von der Seite des Operateurs in Richtung des Assistenten zu nähen, besteht darin, dass der Operateur mit seiner linken Hand ständig die Spannung des Nahtmaterials bestimmen kann. Auch wird die Dynamik seines Vorgehens nicht unterbrochen.

15.2.11 Verschluss der Haut

Es gibt Studien, die die kosmetischen Ergebnisse verschiedener Nahtmethoden im traditionellen Kaiserschnitt vergleichen. Beim Verschluss eines Pfannenstiel-Schnitts hat die intrakutane Hautnaht die besten kosmetischen Ergebnisse gezeigt (Lindholt et al. 1994). Es existieren aber keine Studien, die verschiedene Nahtmethoden bei dem modifizierten Joel-Cohen-Schnitt miteinander vergleichen. Wir glauben, dass die Drainage desto besser ist, je weniger Nähte man ansetzt, weil dadurch weniger Hämatome und Serome auftreten. Unsere eigene Version besteht darin, den Hautschnitt mit 3 Nähten zu verschließen, 2 lateralen und einer medianen, die mit einer sehr großen schneidenden Nadel und tief, fast bis zur Faszie, angesetzt werden. Zwischen den Nähten werden für einige Minuten Allis-Klemmen auf den Schnittenden angebracht, um eine optimal Adaptation zu erreichen.

Die lateralen Nähte werden nach 48 h entfernt. Nach der Operation entsteht eine Hautschwellung. Die unelastischen Nähte können nicht nachgeben, dadurch kommt es zu Druck und lokalem Schmerz und auch zu bleibenden Hautstreifen. All dies kann vermieden werden, wenn man die lateralen Nähte entfernt; und tatsächlich haben wir beobachtet, dass die Schmerzen an den lateralen Nahtstellen sofort nach der Nahtentfernung nachlassen. Die verbliebene Einzelnaht in der Mitte wird nach 5 Tagen entfernt.

15.3 Ergebnisse der Misgav-Ladach-Methode

Die ersten Präsentationen und Publikationen des Misgav-Ladach-Kaiserschnitts (Stark und Finkel 1994; Stark et al. 1995) stießen auf große Resonanz, und seitdem hat diese Methode aufgrund ihrer Vorteile schnell weltweite Verbreitung gefunden. Es wurde bewiesen, dass

- die Mobilisation der Patientin schneller erfolgt (sowohl nach unkomplizierten Operationen ohne als auch mit Komplikationen) (Björklund et al. 2000),
- die Operationsdauer (Federici et al. 1997; Li et al. 2001) und die Krankenhausverweildauer (Federici et al. 1997) kürzer sind,
- die Operation mit kurzfristiger Anästhesie durchgeführt werden kann (beispielsweise mit 2 „hyperbaric“ Mepivacain) (Meininger et al. 2003),
- generell weniger Schmerzmittel gebraucht werden,
- die Gesamtkosteneffizienz günstiger ist als bei anderen Methoden (Moreira et al. 2002) und
- weniger und schwächere Schmerzen auftreten (Belci et al. 2015)

Auch wenn die Misgav-Ladach-Methode in einigen Ländern derzeit die meistverwendete Kaiserschnittmethode ist, müssen wir weiterhin jeden Arbeitsschritt kritisch prüfen und offen für neue Ideen sein, denn Beharren auf Traditionen und Stagnation ist eine große Gefahr für die Entwicklung der Chirurgie.

15.4 Kaiserschnitt vs. natürliche Geburt

Im Jahr 2016 wurden in Deutschland 792.000 Kinder lebend geboren. Wie das Statistische Bundesamt (Destatis) nach vorläufigen Ergebnissen weiter mitteilt, waren das 55.000 Neugeborene oder 7,4 % mehr als im Jahr 2015 (738.000). Im Jahr 2016 wurden in deutschen Krankenhäusern rund 232.500 Kaiserschnitte durchgeführt.

Offensichtlich steigt überall auf der Welt die Anzahl der Kaiserschnitte. Dafür gibt es verschiedene Gründe, wie steigende Zahl der Haftpflichtprozesse gegen Geburtshelfer wegen vermeintlicher Fehler und die ansteigende Nachfrage nach Sectio auf Verlangen der Schwangeren (Husslein und Wertaschnigg 2002).

15.4.1 Definitionen, Analyse der Daten (Entwicklung der Sectionate)

Hinsichtlich des Zeitpunktes der Indikationsstellung zur Sectio caesarea werden **primäre** (vor Beginn einer zervixwirksamen Wehentätigkeit bzw. vor Blasensprung) Schnittentbindungen von **sekundären Sectiones** (nach Beginn der zervixwirksamen Wehentätigkeit bzw. nach Blasensprung) unterschieden. Ein Anteil der sekundären Schnittentbindungen sind Notfalleingriffe wegen mütterlicher oder kindlicher Notsituationen, bei denen so rasch wie möglich die Geburt beendet werden sollte.

- Bei diesen Notfallschnittentbindungen ist der Zeitraum zwischen Entscheidung zur Schnittentbindung und Entwicklung des Kindes (sog. E-E-Zeit) von besonderer Bedeutung: Der Zeitraum darf nicht länger als 20 min sein.

Hinsichtlich der medizinischen Relevanz der **Indikationsstellung** zur Sectio caesarea werden absolute und relative Indikationen unterschieden.

Ein zwingender Grund zur Beendigung der Schwangerschaft oder der Geburt wie lebensbedrohliche vaginale Blutungen, Hypoxie des Feten, Nabelschnurvorfall oder eine Uterusruptur stellen **absolute Indikationen** zur abdominalen Schnittentbindung dar. Nach Dudenhausen macht diese Gruppe etwa 10 % aller durchgeführten Schnittentbindungen aus.

Bei Vorliegen einer bedingten Gefährdung, bei bestehenden Regelwidrigkeiten oder Risikofaktoren, die die Belastbarkeit von Mutter und Kind während der Geburt übersteigen, ist die Indikationsstellung zur Sectio caesarea **relativ**. Dazu gehören nach Dudenhausen suspekte und präpathologische CTG-Veränderungen, erhöhter Blutflusswiderstand in der Nabelschnurarterie bei intrauteriner Wachstumsrestriktion, protrahierter Geburtsverlauf bei leichter Herzerkrankung der Mutter oder Geburtsstillstand in Beckenmitte bei Stirnlage. Aus relativer Indikation wird in ca.

80 % der Fälle eine Indikation zur Schnittentbindung gestellt.

Im Vergleich mit der Sectiofrequenz in Deutschland vor 30 Jahren oder der aktuellen Sectionhäufigkeit in Entwicklungsländern erkennt man eine starke Zunahme gerade der Anzahl der Sectiones, die heute in Deutschland aus relativer Indikation durchgeführt werden.

Etwa 10 % der Kaiserschnittentbindungen in Deutschland werden ohne eigentliche medizinische Indikation durchgeführt. Genaue Zahlen zur Häufigkeit der „**Wunschsectio**“ existieren nicht, da in den Erhebungsbogen für die statistischen Erhebungen der Qualitätssicherung der Bundesgeschäftsstelle kein Feld für die Angabe „Wunschsectio“ enthalten ist. Nach Rumler-Detzel (2006) bezeichnet der Begriff Wunschsectio lediglich Schnittentbindungen, bei denen kein medizinischer Grund ersichtlich ist. Als Beweggründe für eine Wunschsectio kommen nach Rumler-Detzel in erster Linie private Bedürfnisse beruflich oder gesellschaftlich termingebundener Paare oder möglicherweise auch der Wunsch nach Verfügbarkeit von Klinikressourcen, etwa nur in der Kernarbeitszeit bestimmter Ärzte und Hebammen, in Betracht.

15.4.2 Juristische Aspekte bei geplanter Sectio caesarea ohne medizinische Indikation

Besteht für einen operativen Eingriff keine eindeutige medizinische Indikation, muss sich der behandelnde Arzt über die juristischen Konsequenzen im Klaren sein. Nach Rumler-Detzel (2006) hängt die Rechtmäßigkeit einer Wunschsectio von der gültigen Einwilligung nach gründlicher Aufklärung ab. „Die Einwilligung ist keine rechtsgeschäftliche Erklärung, sie ist wirksam, wenn Wesen, Bedeutung und Tragweite des Eingriffes verstanden worden sind“, stellt Rumler-Detzel (2006) fest.

In seinem Kommentar, auf Anforderung der Schriftleitung der Zeitschrift *Gynäkologische Praxis*, schreibt G.H. Schlund 2008: „Wenn ein Jurist aufgefordert wird, sich zur Frage einer juristischen Problematik einer Wunschsectio zu äußern, begibt er sich unweigerlich in ein Minenfeld, denn diese Frage ist nicht nur in medizinischen Fachkreisen umstritten.“ Juristischer Streit existiert jedoch, nach G.H. Schlund (2008), unter den Rechtslehrern, wenn eine Patientin ihrem Geburtshelfer gegenüber den Wunsch äußert, die Geburt mittels Sectio durchzuführen, für die aber absolut keine medizinische Indikation angenommen werden kann.

Seine die Wunschsectio ablehnende Haltung begründet H.P. Schlund mit Verweisen auf die OLG-Entscheidungen von Köln (21.12.1988, VersR 2000, 492), von Düsseldorf (16.11.2000, VersR 2002, 611 sowie von Karlsruhe (11.09.2002, VersR 2004, 244) und Koblenz (04.12.2003, MedR 2004, 566). Nach H.P. Schlund vertreten alle diese Urteile – nach dem anglo-amerikanischen Rechtsgrundsatz: „Law is, what judges say“ – die Rechtsansicht, dass eine medizinisch kontraindizierte Behandlung, für welche es aus keinem Gesichtspunkt eine ärztliche Rechtfertigung gibt, auch nicht auf nachhaltigen Patientenwunsch vorgenommen werden darf. Ein Arzt, der sich einem solchen Patientenwunsch fügt, macht sich – zumindest – schadensersatzpflichtig. Ob er sich zusätzlich auch noch im Sinne eines Körperverletzungsdeliktes strafbar macht, da die Einwilligung (bzw. der Wunsch) des Patienten als unwirksam angesehen werden kann, sei hier dahingestellt.

Eines steht aber nach G.H. Schlund bei allen Auseinandersetzungen – zumindest unter den Jüngern des Rechts – fest: Existiert eine auch noch so weit hergeholte medizinisch vertretbare Indikation für Mutter und/oder Kind hinsichtlich einer Sectio, so bestehen gegen eine „Wunschsectio“ keine juristischen Bedenken. Außerdem wurde vonseiten des BGH entschieden: Jede Frau hat ein Anrecht darauf, nach entsprechender Aufklärung über die Art und Weise ihrer Geburt zu entscheiden.

15.4.3 Können wir die Sectionate beeinflussen und wollen wir das auch?

Betrachtet man die Indikation zur Durchführung einer Sectio caesarea, so finden sich unterschiedliche Häufigkeiten in verschiedenen Ländern. Notzon et al. (1994) fanden dabei erhebliche Abweichungen, die in ■ Tab. 15.1 zusammengefasst sind.

Mit der Zunahme der Kaiserschnitte wird sich auch die Indikation zu einem erneuten Kaiserschnitt naturgemäß häufiger stellen. Wie ■ Tab. 15.1 zeigt, lag in den USA bei der Indikationsstellung die Diagnose „Zustand nach vorausgegangener Sectio“ an erster Stelle aller Indikationen. Da in den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts in den USA der Anteil der Re-Sectiones an der Gesamtkaiserschnitttrate bei 48 % lag, wurde ein staatliches Programm zur vaginalen Entbindung nach Kaiserschnitt („vaginal birth after cesarean section“; VBAC) ins Leben gerufen. In einer großen, prospektiven Multicenterstudie wurden über 4 Jahre die Auswirkungen auf Mutter und Kind bei Schwangeren mit Zustand nach vorausgegangener Sectio caesarea bei erneuter Sectio oder einer vaginalen Entbindung untersucht. In ■ Tab. 15.2 sind die wichtigsten mütterlichen Komplikationen in beiden Gruppen (Re-Sectio/VBAC) nach der Arbeit von Landon et al. (2004) zusammengefasst.

Bei der Bewertung dieser Studie muss berücksichtigt werden, dass zu Beginn 1999 in den USA 35 % der Schwangeren mit Zustand nach Sectio caesarea vaginal entbunden wurden und die Rate von vaginalen Entbindungen nach Sectio 2002 auf 12,7 % abfiel. Die VBAC-Rate innerhalb der 19 beteiligten Kliniken lag zwischen 18,7 und 63,5 % und fiel ebenfalls zwischen 1999 und 2002 von 48,3 % auf 30,7 % ab.

Die mütterliche Mortalität lag in der VBAC-Gruppe bei 0,02 % und in der Gruppe mit elektiver Re-Sectio bei 0,4 %. Die Unterschiede zwischen der Re-Sectio- und der VBAC-Gruppe hinsichtlich Uterusruptur, Dehiszenz des Uterus, Hysterektomie, Thrombose, Transfusion und Endometritis sind ■ Tab. 15.2 zu entnehmen.

Aus einer Metaanalyse von Mozurkewich und Hutton (2000), in die nach den Regeln der evidenzbasierten Medizin 15 Studien aufgenommen wurden, ergab sich eine durchschnittliche Erfolgsrate für eine vaginale Entbindung nach vorausgegangener Sectio caesarea von 72,3 %. Es fanden sich bei insgesamt 27.504 Patientinnen der VBAC-Gruppe 3 Todesfälle im Vergleich zu keinem Todesfall der Gruppe mit elektiver Re-Sectio. Dieser Unterschied ist nicht relevant. Hinsichtlich der perinatalen Mortalität fanden sich bei 19.842 Neugeborenen der VBAC-Gruppe 38 Todesfälle (0,2 %) im Vergleich zu Todesfällen in der Gruppe mit elektiver

■ Tab. 15.1 Verteilung der Häufigkeit der Indikationen zur Sectio caesarea in den USA, Norwegen, Schweden und Schottland. (Nach Notzon et al. 1994, mit freundlicher Genehmigung)

Indikation	Kaiserschnitte (% aller Geburten)			
	USA	Norwegen	Schweden	Schottland
Sectio in vorausgegangener Schwangerschaft	8,5	1,3	3,1	3,1
Dystokie	7,1	3,6	1,7	4,0
Beckenendlage	2,6	2,1	1,8	2,0
Drohende Asphyxie des Kindes	2,3	2,0	1,6	2,4
Sonstige	3,2	3,7	2,4	2,7
Gesamt	23,6	12,8	10,7	14,2

■ **Tab. 15.2** Mütterliche Komplikationen bei vaginaler Entbindung und elektiver Re-Section nach Sectio in der vorangegangenen Schwangerschaft. (Mod. nach Landon et al. 2004)

Komplikation	Häufigkeit (%) vaginaler Geburten nach Sectio	Häufigkeit (%) elektiver Re-Sectiones	p-Wert
	n = 17.898	n = 15.801	
Uterusruptur	0,7	0	<0,001
Uterusdehiszenz	0,7	0,5	0,03
Hysterektomie	0,2	0,3	0,22
Thromboembolische Komplikationen	0,04	0,1	0,32
Transfusion	1,7	1,0	<0,001
Endometritis	2,9	1,8	<0,001
Mortalität	0,02	0,04	0,21
Sonstige	0,4	0,3	0,66
Gesamt eine oder mehrere der oben genannten Komplikationen	5,5	3,6	<0,001

Re-Section (0,1 %). Zusammenfassend fanden die Autoren, dass die aufgetretenen Komplikationen wie Uterusruptur, mütterliche und neonatale Mortalität bei vaginaler Geburt nach Kaiserschnitt als selten zu bezeichnen sind.

Aus den bisher vorliegenden Studien ergibt sich, dass unter Einhaltung einer regelrechten Überwachung der Gebärenden bei Zustand nach vorausgegangener Schwangerschaft und unter Einhaltung einer klaren Indikationsstellung die unverhältnismäßig hohe Rate an Re-Sectiones vermindert werden kann.

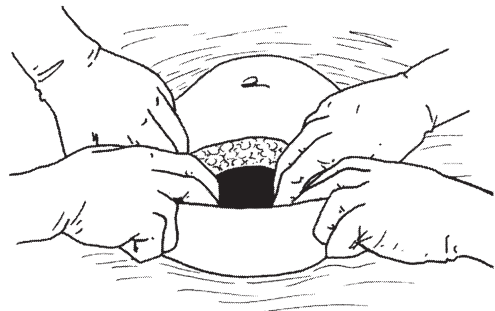
Eine weitere Möglichkeit, die Anzahl der Entbindungen per Sectio caesarea zu senken, erfordert eine genaue Stellung der Indikation zur ersten Sectio caesarea.

15.5 Entscheidungshilfen bei der Wahl des Geburtsmodus bei Schwangeren mit vorausgegangener Sectio caesarea

Wie eingangs bereits berichtet, unterliegt die Kaiserschnittfrequenz Moden und Meinungen, die nicht immer dem objektiven Stand

der Wissenschaft entsprechen. Auch können wir mithilfe der Methoden der evidenzbasierten Medizin die Vorteile von primärer Re-Section und dem Versuch einer vaginalen Entbindung nicht eindeutig klären, da aus menschlichen und methodischen Gründen die Durchführung einer prospektiven, randomisierten Studie zur Beantwortung dieser Frage nicht möglich ist (Wacker et al. 2007).

In den vorliegenden Veröffentlichungen (Landon et al. 2004; Flamm et al. 1994; Rageth et al. 1999; Rosen et al. 1991; Mozurkewich und Hutton 2000) werden z. T. große Studien



■ **Abb. 15.2** Stumpfes Eröffnen der Laparotomie

dargestellt, die Frauen mit unterschiedlicher sozialer Schichtung und teilweise unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit aufnahmen. Es ist den Autoren dieser Studien klar, dass allein dadurch ein nicht zu kalkulierender Einflussfaktor die Auswertung dieser Studien beeinträchtigt. Es gilt allgemein, dass Frauen einer höheren sozialen Schicht nach gleicher Aufklärung sich eher für die elektive Re-Sectio entscheiden, und damit die meisten Schwangeren der VBAC-Gruppe vorbestehende höhere Risiken, wie z. B. einer Anämie, oder zusätzliche armutsbedingte Erkrankungen unabhängig von dem gewählten Geburtsmodus mitbringen.

Nach der Metaanalyse von Mozurkewich und Hutton (2000) wurden nach den Regeln der evidenzbasierten Medizin 15 Studien als qualitativ und methodisch korrekt bewertet, um Aussagen zur Entscheidungshilfe zwischen elektiver Re-Sectio und VBAC zu treffen. Die Daten in zeigt daraus die Studien, die mehr als 1000 Geburten vergleichen (■ Tab. 15.3).

Aus der Analyse der vorliegenden Daten ergab sich eine durchschnittliche Erfolgsrate für eine vaginale Entbindung nach vorausgegangener Sectio caesarea von 72,3 %. Es fanden sich bei 27.504 Patientinnen der VBAC-Gruppe 3 Todesfälle im Vergleich zu keinem Todesfall der Gruppe mit elektiver Re-Sectio (n=17.740). Hinsichtlich der

perinatalen Mortalität fanden sich bei 19.842 Neugeborenen der VBAC-Gruppe 38 Todesfälle (0,2 %) im Vergleich zu 10 Todesfällen in der Gruppe mit elektiver Re-Sectio (0,1 %). Bezüglich der mütterlichen Morbidität fand sich in der VBAC-Gruppe ein geringeres Auftreten von Fieber im Wochenbett. Außerdem benötigten die Gebärenden der VBAC-Gruppe weniger häufig Bluttransfusionen. Weiter war die Anzahl einer Hysterektomie in der Gruppe der elektiven Re-Sectio häufiger als in der VBAC-Gruppe.

Zusammenfassend fanden Mozurkewich und Hutton (2000), dass die aufgetretenen Komplikationen wie Uterusruptur, mütterliche und neonatale Mortalität und Morbidität bei vaginaler Geburt nach Kaiserschnitt als selten zu bezeichnen sind. In Zahlen ausgedrückt heißt dies, dass zwischen 374 und 809 Schwangere einer elektiven Re-Sectio unterzogen werden müssen, um eine Uterusruptur bei einer angestrebten vaginalen Entbindung zu vermeiden. Weiter müssten zwischen 693 und 3332 Kinder per elektiver Re-Sectio entbunden werden, um einen neonatalen Todesfall der vaginal entbundenen Neugeborenen zu vermeiden.

Zur Orientierung seien die Faktoren und Indikationen zur Durchführung einer elektiven Re-Sectio caesarea in der ► Übersicht genannt.

■ Tab. 15.3 Vergleich der vaginalen Entbindung und der elektiven Re-Sectio nach Sectio in der vorangegangenen Schwangerschaft – ausgewählte Studien. (Mod. nach Mozurkewich und Hutton 2000, mit freundlicher Genehmigung)

Studie	Zeitraum der Studie	Einschlusskriterien	Anzahl (n)	Outcome
Phelan et al. 1989	1982–1986	Uteriner Querschnitt	1088	Mortalität
McMahon et al. 1996	1986–1992	Uteriner Querschnitt	6138	Uterusruptur
Rageth et al. 1999	1983–1996	Keine Begrenzung	29.046	Uterusruptur
Paterson und Saunders 1991	1988	Einlingsschwangerschaft, Termingeburt	1059	Mortalität
Flamm et al. 1994	1990	Uteriner Querschnitt	7229	Hysterektomie

Indikationen zur elektiven Re-Sectio caesarea

- Beckenendlage
- Uteriner Längsschnitt
- Unklare uterine Schnittführung (insbesondere bei Sectiones vor der 28. SSW)
- Geminigravidität
- Becken deformität der Mutter

Die Arbeitsgruppen von Alamia und Meyer (1999) und Weinstein et al. (1996) schlugen die Erhebung eines Scores vor, um den Erfolg des Versuches einer vaginalen Entbindung nach Sectio caesarea vorherzusagen.

- Der Versuch einer vaginalen Entbindung bleibt einer Einlingsschwangerschaft bei bestehender Schädel lage vorbehalten.
- Bei Zwillings gravidität und Beckenendlage sollte eine primäre Re-Sectio durchgeführt werden.

Bei Geburtsstillstand bei der vorausgegangenen und durch einen Kaiserschnitt beendeten Geburt bei einer Muttermundweite von mehr als 5 cm ist nach Alamia und Meyer (1999) die Chance auf eine vaginale Entbindung gering. Mithilfe eines Punktesystems, basierend auf dem aktuellen Befund und der geburtshilflichen Anamnese, konnten Alamia und Meyer (1999) zeigen, dass bei einem Score zwischen 9 und 10 die Erfolgsrate der versuchten vaginalen Entbindung nahezu 100 % betrug.

In dem Scoresystem von Weinstein et al. (1996) ergibt sich eine maximale Punktzahl von 12. Nach den Analysen der Autoren beträgt die vaginale Entbindungsrate bei einem Scorewert von >4 58 %, bei einem Scorewert von >6 67 %, bei einem Scorewert >8 78 %, bei einem Scorewert >10 85 % und bei 12 mehr als 88 %.

Diese Berechnungen wurden mittels eines statistischen Programms unter Anwendung des Chi-Tests durchgeführt und gelten zur groben Orientierung in der täglichen klinischen Praxis.

Die klinische Erfahrung lehrt, dass eine spontane Wehentätigkeit mit gleichzeitiger Eröffnung des Muttermundes die beste Voraussetzung für eine erfolgreiche vaginale Entbindung nach Sectio caesarea ist.

15.6 Schwierige Kindesentwicklung bei der Sectio caesarea

Wie oben ausführlich beschrieben, ist die Sectionate in den meisten westlichen Ländern angestiegen. Dabei hat am meisten die Rate an sekundären Sectiones zugenommen. Auffallend ist dabei der Anstieg der Sectionen, die bei vollständig eröffnetem Muttermund durchgeführt werden. Diese Sectiones können technisch extrem schwierig sein, weil der kindliche Kopf häufig im kleinen Becken wie ein Sektkorken festklemmt und kaum Richtung Uterotomie zu luxieren ist. Die Entwicklung des Kindes ist deshalb mit nicht zu unterschätzenden Gefahren für Mutter und Kind verbunden.

Es sei deshalb in diesem Kapitel auf Maßnahmen und das Vorgehen bei tief im Becken der Mutter impaktierten kindlichen Kopf eingegangen.

Aufgrund von mündlichen Mitteilungen meines burkinischen Kollegen Dr. Abdoulaye N'Diaye und auf Grundlage eines Übersichtsartikels von R. Zimmermann (2015) zu diesem Thema möchten wir dieses Problem der Kindesentwicklung bei impaktierten kindlichen Kopf beschreiben:

Nach R. Zimmermann handelt es sich ähnlich wie bei Vorliegen einer Schulterdystokie um einen Albtraum, da der fetale Kopf wie ein Sektkorken im kleinen Becken steckt und mit keiner der üblichen Maßnahmen herausgezogen werden kann. Zimmermann bezeichnet diesen Zustand als „zephale Dystokie“.

Komplikationen einer zephalen Dystokie:

Nach Zimmermann können unkontrollierte Extraktionsversuche sowohl beim Kind als auch bei der Mutter gravierende Schäden verursachen. Bekannt sind Schädel frakturen oder

intrakranielle Hämatome beim Kind durch zu großen Druck auf den Kopf. Aber auch Plexusparesen oder Frakturen von Arm und Klavikula sind beschrieben. Bedingt durch die häufig stark verlängerte Uterotomie-Entwicklungszeit sind die Kinder deprimiert und azidotisch.

Nach R. Zimmermann empfiehlt sich das folgende Procedere:

■ Vorbereitung

Ist trotz vollständig eröffnetem Muttermund die Leitstelle für eine vaginal-operative Entbindung zu hoch und die Indikation zur Sectio gestellt, sollte der Eingriff mit erhöhter Dringlichkeit begonnen werden (maximal 20–40 min). Von großer Bedeutung ist die palpatorische oder sonografische exakte Bestimmung der Einstellung, insbesondere die Stellung des fetalen Rückens. Es empfiehlt sich, die Wehen bis zum Operationsbeginn mit einer β -Mimetika-Tokolyse i.v. zu reduzieren. Die Lagerung auf dem Operationstisch erfolgt mit etwa 40° gebeugten Beinen, um im Bedarfsfall einer Assistenzperson einen Zugang zur Vagina zu ermöglichen.

■ Operationsbeginn

Bei einer Sectio caesarea in der Austreibungsphase ist das untere Uterinsegment häufig stark ausgezogen. Bei einem Eingehen an gewohnter Stelle trifft man nicht selten auf die stark nach kranial verzogene Vagina statt auf den Uterus. R. Zimmermann empfiehlt deshalb, bereits den Pfannenstiel-Hautschnitt etwa 2 cm weiter kranial als üblich durchzuführen. Die Uterotomie erfolgt zusätzlich etwa 4 cm höher als üblich. Durch dieses Vorgehen gewinnt man mehr Platz für die Kindesentwicklung und verhindert eine Eröffnung der Vagina.

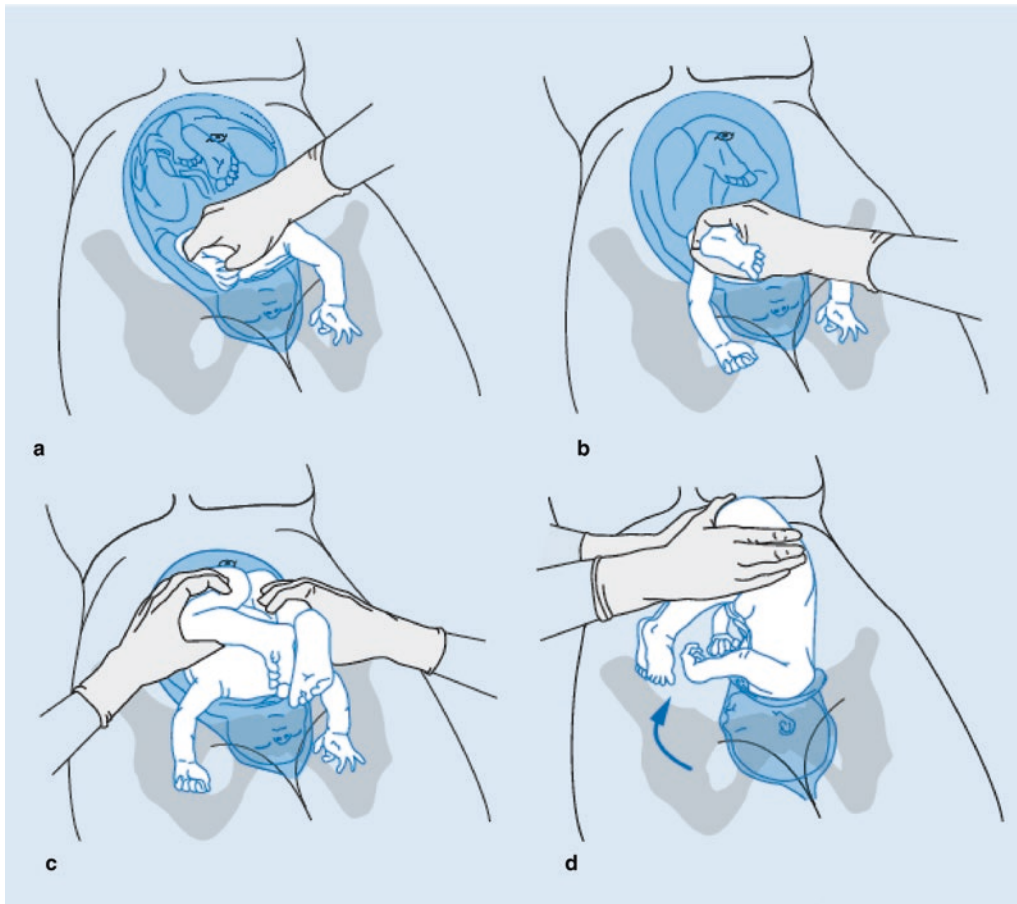
■ Vorgehen bei dorsoposteriorem Geradstand

R. Zimmermann beschreibt in einem Übersichtsartikel 2015 die Entwicklung des Kindes aus umgekehrter Steißlage. Dieses Vorgehen geht auf den indischen Arzt Patwardhan (1957) zurück und wird auch von in

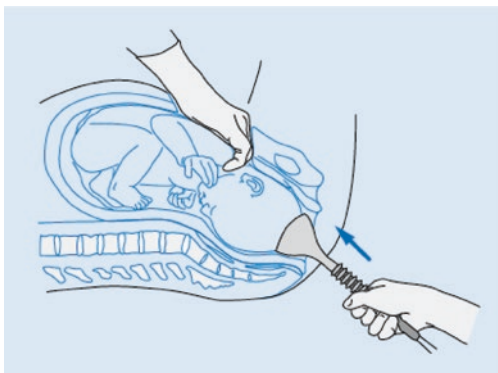
Afrika tätigen Ärzten (mündliche Mitteilung von Abdoulaye N'Diaye; Berhan und Berhan 2014) praktiziert. Bei diesem Vorgehen werden zunächst die beiden kindlichen Arme schonend gelöst und vor die Bauchdecke der Mutter gebracht. Damit wird eine spätere, notwendige, schwierigere Armlösung vermieden. Nach der Armlösung werden die fetalen Füße aufgesucht und gelöst. Dabei kann zunächst häufig nur ein Fuß gelöst werden. Kranialer Zug der oberen Uterotomiehälfte durch den Assistenten kann bei engen Verhältnissen hilfreich sein. Bei sehr schwierigen Platzverhältnissen ist nach R. Zimmermann selten eine Erweiterung der Uterotomie T- oder bogenförmig notwendig. Als dritter Schritt werden durch bestimmten und kontinuierlichen Zug an beiden Oberschenkeln der fetale Steiß und dann der kindliche Rumpf extrahiert. Beim letzten Schritt wird das Kind mit dem Bracht-Handgriff gefasst und der Kopf wird mit einer Drehbewegung aus dem Grad in den Querstand gedreht. Durch Druck von außen durch den Assistenten rutscht der Kopf mühelos durch die Uterotomie.

Die ■ Abb. 15.3 aus dem Artikel von R. Zimmermann von 2015 zeigt dieses Vorgehen in 4 Schritten.

In vielen Kliniken wird der in das mütterliche Becken eingekeilte kindliche Kopf von vaginal aus mit der Hand bzw. mithilfe zweier Finger hochgeschoben. Bei dieser als Push-und-Pull-Methode beschriebenen Methode wird die Patientin primär in Steinschnittlagerung positioniert. Landesman und Graber beschrieben 1984 dieses Vorgehen. Da bei dem Hochschieben mit Fingern punktuell großer Druck auf den kindlichen Kopf mit der Gefahr für Schädelfrakturen und Hirnblutungen ausgeübt wird, hat R. Zimmermann als Alternative zu Hand/Fingern die Anwendung eines 60 mm Silc Cup Silikon Vacuum von Medela/Menox vorgeschlagen. Ursprünglich wurde dieses Gerät hergestellt, um mit einem Vakuum am fetalen Kopf angebracht zu werden, doch in diesem Fall wird es als Schub-, nicht als



■ Abb. 15.3 aus Zimmermann 2015, Der Gynäkologe 8, S. 604 Abb. 4



■ Abb. 15.4 Pull-Push-Methode. (Aus Zimmermann 2015, Der Gynäkologe 8, S. 606, Abb. 6)

Zuginstrument verwendet. Mit der Silikonkappe wird beim Hinaufdrücken der Druck wesentlich besser auf die Schädelkalotte verteilt. ■ Abb. 15.4 verdeutlicht das Vorgehen.

Literatur

- Alamia V, Meyer BA (1999) The development of a scoring system, obstetric parameter that predict successful vaginal delivery after caesarean birth. *Obstet Gynecol* 93(Suppl):49
- Grdal M, Tekin A, Erdogan K et al (2002) Endoscopic silicane injection for female stressincontinence. *Urology* 60(6):1016–1019

- Lahodny L (Hrsg) (1991) *Vaginale Inkontinenz- und Deszensuschirurgie*. Enke, Stuttgart
- Palmtag H, Heidler H (2007) Spezielle Urodynamik der Frau. In: Palmtag H, Goepel M, Heidler H (Hrsg) *Urodynamik*, Kap. 18, 2. Aufl. Springer, Berlin, S 161–174
- Petri E (2000) *Gynäkologische Urologie*, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Petri E (2001) Colposuspension in treatment of female stress incontinence. *Urologe* 40(4):292–299
- Down RH, Whitehead R, Watts JM (1980) Why do surgical packs cause peritoneal adhesions? *Aust N Z J Surg* 50(1):83–85
- Ellis H (1980) Internaloverhealing: the problem of intraperitoneal adhesions. *World J Surg* 4:303–306
- Federici D, Lacelli B, Muggiasca L, Agarossi A, Cipolla L, Conti M (1997) Cesarean section using the Misgav-Ladach method. *Int J Gynecol Obstet* 57(3):273–279
- Flamm BL, Goings JR, Liu Y, Wolde-Tsadiq G (1994) Elective repeat caesarean delivery versus trial of labor: a prospective multicenter study. *Obstet Gynecol* 83:927–934
- Hauth JC, Owen J, Davis RO (1992) Transverse uterine incision closure: one versus two layers. *Am J Obstet Gynecol* 167:1108–1111
- Hershey DW, Quilligan EJ (1978) Extraabdominal uterine exteriorization at cesarean section. *Obstet Gynecol* 52(2):189–192
- Hewitt J (1961) J.M. Munro Kerr. *J ObstetGynaecol Br Emp* 68:510–514
- Hohlagschwandtner M, Ruecklinger E, Husslein P, Joura EA (2001) Is the formation of a bladder flap at caesarean necessary? A randomized trial. *Obstet Gynecol* 98(6):1089–1092
- Hudić I, Fatusić Z, Kamerić L, Misić M, Serak I, Latifagić A (2010) Vaginal delivery after Misgav-Ladach-caesarean section – is the risk of uterine rupture acceptable? *J Matern Fetal Neonatal Med* 23(10):1156–1159
- Jelsema RD, Wittingen JA, Vander Kolk KJ (1993) Continuous, nonlocking, single-layer repair of the low transverse uterine incision. *J Reprod Med* 38(5):393–396
- Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ et al (2004) Maternal and perinatal outcome associated with a trial of labor after prior caesarean delivery. *N Engl J Med* 25:2581–2589
- Larsen B, Davis B (1984) Enhancement of the antibacterial property of amniotic fluid by hyperthermia. *Obstet Gynecol* 63(3):425–429
- Larsen B, Galask RP (1975) Host resistance to intraamniotic infection. *Obstet Gynecol Surv* 30(10):675–691
- Lasley DS, Eblen A, Yancey MK, Duff P (1997) The effect of placental removal method on the incidence of postcesarean infections. *Am J Obstet Gynecol* 176(6):1250–1254
- Li M, Zou L, Zhu J (2001) Study on modification of the Misgav Ladach method for cesarean section. *J Tongji Med Univ* 21(1):75–77
- Lindholt JS, Moller-Christensen T, Steele RE (1994) The cosmetic outcome of the scar formation after cesarean section: percutaneous or intra-cutaneous suture? *Acta Obstet Gynecol Scand* 73(10):832–835
- Lowenwirt IP, Chi DS, Handwerker SM (1994) Nonfatal venous air embolism during cesarean section: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 49(1):72–76
- McMahon MJ, Luther ER, Bowes WA, Olsham AF (1996) Comparison of a trial of labor with an elective second caesarean section. *N Engl J Med* 335:689–695
- Meininger D, Byhahn C, Kessler P et al (2003) Intrathecal fentanyl, sufentanil, or placebo combined with hyperbaric mepivacaine 2% for parturients undergoing elective cesarean delivery. *Anesth Analg* 96(3):852–858
- Moreira P, Moreau JC, Faye ME et al (2002) Comparison of two cesarean techniques: classic versus Misgav Ladach cesarean. *J Gynecol Obstet Reprod* 31(6):572–576
- Mowat J, Bonnar J (1971) Abdominal wound dehiscence after caesarean section. *Br Med J* 2(756):256–257
- Mozurkewich EL, Hutton EL (2000) Elective repeat cesarean delivery versus trial of labour: A meta-analysis of the literature from 1989 to 1999. *Am J Obstet Gynecol* 183(5):1187–1197
- Neeser E, Niehues U, Hirsch HA (1988) Maternal morbidity following cesarean section. Comparison of isthmo-corpus longitudinal section and isthmian transverse section in premature labor. *Geburts-hilfe Frauenheilkd* 48(1):8–12
- Notzon FC, Cnattingius Bergso P et al (1994) Cesarean section delivery in the 1980s: International comparison by indication. *Am J Obstet Gynecol* 170:495–504
- Odent M (2009) Wie steht es um die Zukunft einer durch Kaiserschnitt entbundenen Zivilisation. In: Stark M (Hrsg) *Der Kaiserschnitt*. Urban & Fischer, München, S 396–411
- Paterson CM, Saunders NJ (1991) Mode of delivery after one caesarean section: audit of current practice in a health region. *Br Med J* 303:818–821
- Pfannenstiel J (1897) Über die Vorteile des suprasymphysärenFaszienquerschnitts für die gynäkologischen Koliotomien, zugleich ein Beitrag zu der Indikationsstellung der Operationswege. *SammI Klein Vortr Gynäkol* 68–98 (KlinVortr NF Gynäk 1900; 97:268)
- Phelan JP, Ahn MO, Diaz F et al (1989) Twice a cesareansection, always a cesarean? *Obstet Gynecol* 73:161–165

- Rageth C, Juzzi C, Grossenbacher H (1999) Delivery after previous caesarean: a risk evaluation. *Obstet Gynecol* 93:332–337
- Royal College of Obstetrics and Gynaecology –RCOG (2002) Peritoneal Closure Guideline no. 15, July
- Rumler-Detzel P (2006) Wunsch-Sectio – aus juristischer Sicht. *Gesundheits Recht* 5:241–244
- Schlund GH (2008) Kommentar zur juristischen Problematik einer Wunschsectio. *Gynäkol Praxis* 32:237–238
- Setayesh AR, Kholdebarin AR, Moghadam MS, Setayesh HR (2001) The Trendelenburg position increases the spread and accelerates the onset of epidural anesthesia for Cesarean section. *Can J Anaesth* 48(9):890–893
- Stark M (1993) Clinical evidence that suturing the peritoneum after laparotomy is unnecessary for healing. *World J Surg* 17(3):419
- Stark M (1994) Technique of caesarean section: MisgavLadach method. In: Popkin DR, Peddle LJ (Hrsg) *Women's Health Today. Perspectives on current research and clinical practice. Proceedings of the XIV. World Congress of Gynaecology and Obstetrics*, Montreal. Parthenon, New York, S. 81–85
- Stark M (2009) In the era of 'non-closure of the peritoneum', how to open it? (Not every simple method is optimal, but every optimal method is simple). *Acta Obstet Gynecol Scand* 88(1):119
- Stark M, Finkel AR (1994) Comparison between the Joel-Cohen and Pfannestiel incision in caesarean sections. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 53:121–122
- Stark M, Chavkin Y, Kupfersztain C, Guedj P, Finkel AR (1995) Evaluation of combinations of procedures in caesarean section. *Int J Gynaecol Obstet* 48(3):273–276
- Wahab MA, Karantzis P, Eccersley PS, Russell IF, Thompson JW (1999) A randomised, controlled study of uterine exteriorisation and repair at caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 106(9):913–916
- Weinstein D, Benschushan A, Tano V, Zilberstein R, Rojanski N (1996) Predictive score for vaginal birth after caesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 174:192–198
- Wilkinson C, Enkin MW (2000) Manual removal of placenta at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000130
- Bennich G, Rudnicki M, Wilken-Jensen C, Lousen T, Lassen PD, Wøjdemann K (2016) Impact of adding a second layer to a single unlocked closure of a caesarean uterine incision: randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 47(4):417–22. ► <https://doi.org/10.1002/uog.15792>
- Husslein P, Wertaschnigg D (2002) Elective caesarean section–delivery mode of the future or social misconception? *Therapie Umsch* 59(12):660–666
- es10.5152/jtgga.2016.16131. eCollection 2016
- Berhan Y, Berhan A (2014) A meta-analysis of reverse breech extraction to deliver a deeply impacted head during caesarean delivery. *Int J Gynecol Obstet* 124:99–105
- Landesman R, Graber EA (1984) Abdominovaginal delivery: modification of the caesarean section operation to facilitate delivery of the impacted head. *Am J Obstet Gynecol* 148:707–710
- Zimmermann R (2015) Schwierige Kindesentwicklung bei der Sectio. *Der Gynäkologe* 48:599–610
- Zimmermann R (2012) *Handbuch Geburtshilfe*. Eigenverlag, Zürich

Weiterführende Literatur

- Ansaloni L, Brundisini R, Morino G, Kiura A (2001) Prospective, randomized, comparative study of MisgavLadach versus traditional caesarean section at Nazareth Hospital, Kenya. *World J Surg* 25(9):1164–1172
- Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung–BQS (2008) Qualitätsreport. ► <http://www.bqs-institut.de/>
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe – DGGG (2006) Stellungnahme zur Frage der erlaubten Zeit zwischen der Indikationsstellung und Sectio (E-E-Zeit) bei einer Notlage. ► <http://www.google.de/search?q=Stellungnahme+zur+Frage+der+erlaubten+Zeit+zwischen+der+Indikationsstellung+und+Sectio+%28E-E-Zeit%29+bei+einer+Notlage&channel=linkdoctor>
- Dodd JM, Crother CA, Huertas E, Guise JM, Dell H (2009) Planned elective repeat caesarean section versus planned vaginal birth for women with a previous caesarean birth. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD004224
- Dudenhausen JW (2009) Indikationen zur abdominalen Schnittentbindung. In: Stark M (Hrsg) *Der Kaiserschnitt*. Urban & Fischer, München, S 80–84
- Wacker J (2009) Re-Sectio. In: Stark M (Hrsg) *Der Kaiserschnitt*. Urban & Fischer, München, S 177–187
- Wacker J (2010) Kaiserschnitt vs. Natürliche Geburt. *Geburtsh Frauenheilkd* 70:840–843
- Wacker J, Baldé MD, Bastert (2005) *Obstetrics unplugged*, 2nd edn. Printhouse Heidelberg – VerlagRegionalkultur, Ubstadt-Weiher
- Wolff F (2008) Aktuelles zur Wunschsectio. *Juristische Konsequenzen*. *Gynäkol Praxis* 32:231–244

Neue Literatur

- Belci D, Di Renzo GC, Stark M, Đurić J, Zoričić D, Belci M, Peteh LL (2015) Better outcome regarding the intensity of pain, presence of neuropathic and chronic pain and the level of satisfaction about cosmetic appearance of the scar (Morbidity and chronic pain following different techniques of caesarean section: a comparative study. *J Obstet Gynaecol* 35(5):442–6

Vaginal-operative Eingriffe

Jürgen Wacker

16.1 Einleitung – 234

16.2 Forzepsextraktion – 235

16.2.1 Indikationen – 235

16.2.2 Zangenmodelle – 235

16.2.3 Vorbereitung – 235

16.2.4 Durchführung – 236

16.2.5 Komplikationen und Gefahren – 237

16.3 Vakuumextraktion – 237

16.3.1 Indikationen – 237

16.3.2 Vakuummodelle – 237

16.3.3 Vorbereitung – 238

16.3.4 Durchführung – 238

16.3.5 Komplikationen und Gefahren – 239

16.4 Vergleich zwischen Vakuumextraktion und Forzepsentbindung – 239

16.5 Trial der vaginal-operativen Entbindung vs. unmittelbare Sectio caesarea in vermutlich schwierigen Fällen vaginaler Entbindungen – 240

Literatur – 241

16.1 Einleitung

Die Häufigkeit vaginal-operativer Eingriffe wie Forzeps- oder Vakuumextraktion ist unbekannt. Nach Martin et al. liegt die Anzahl vaginal-operativer Eingriffe in den USA bei 8 % (Martin et al. 2003).

Unter bestimmten Umständen kann die Geburt durch eine vaginale Operation wie Forzeps- oder Vakuumextraktion anstelle einer Sectio caesarea beendet werden. Im anglo-phonen Bereich werden operative Entbindungen bevorzugt, während in Skandinavien und den übrigen europäischen Ländern die Entbindung per Vakuumextraktion vorgezogen wird. Die Häufigkeit der Entscheidung für eine vaginal-operative Beendigung der Geburt variiert stark regional und auch zwischen den einzelnen Geburtshelfern, da es nur wenige absolute Indikationen für diesen Eingriff gibt.

■ Voraussetzungen zur Durchführung einer vaginal-operativen Entbindung

Die folgenden Voraussetzungen zur vaginal-operativen Entbindung müssen eingehalten werden:

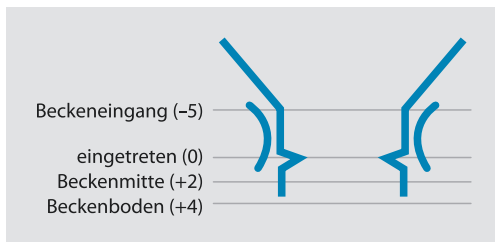
1. Der kindliche Kopf muss zangengerecht stehen.
2. Der Muttermund muss vollständig eröffnet sein.
3. Die Fruchtblase muss gesprungen sein.
4. Es darf kein Schädel-Becken-Missverhältnis bestehen.
5. Das Kind muss leben.

Der kindliche Schädel steht zangengerecht, wenn er sich zumindest in Beckenmitte befindet (Höhenstand +2 bis +3), d. h. die Spinae nicht mehr zu palpieren sind (■ Abb. 16.1).

! Cave

Bei Vorliegen einer Kopfgeschwulst wird häufig der Höhenstand des Schädels tiefer eingeschätzt.

Zur besseren Übersicht sei an dieser Stelle die Zusammenfassung „Vaginal-operative Entbindungen und Höhenstand“ aus der Leitlinie der DGGG (Dudenhausen et al. 2012) zitiert:



■ **Abb. 16.1** Höhenstandsdiagnose des vorangehenden Kindesteiles. Referenzlinie ist die Inter-spinalebene; die Höhenangabe erfolgt in cm. (Aus Wacker et al. 1994)

Vaginal-operative Entbindung und Höhenstand:
Beckeneingang:

Leitstelle -4 bis 0

■ Kontraindikation für vaginal-operative Entbindung

Beckenmitte:

Leitstelle 0 bis +1

Möglich bei:

■ vorderer Hinterhauptslage

Beckenmitte:

Leitstelle +2 bis +3

Vaginal-operative Entbindung

Indiziert bei:

■ vorderer oder hinterer Hinterhauptshaltung
■ Deflexionshaltung (Cave: nicht bei Stirn- und Gesichtshaltung)

Beckenboden/Beckenausgang:

Leitstelle +4 oder sichtbar

Vaginal-operative Entbindung

Indiziert bei:

■ vorderer oder hinterer Hinterhauptshaltung
■ Deflexionshaltung (Cave: nicht bei Stirn- und Gesichtshaltung)
■ tiefem Querstand

Ausbildung und Erfahrung:

Die Autoren der DGGG-Leitlinie „Vaginal-operative Entbindungen“ weisen vor der

selbstständigen Durchführung einer vaginal-operativen Entbindung darauf hin, dass vom Operateur die folgenden Voraussetzungen zu erfüllen sind:

- Ausreichende Erfahrung mit der vaginalen Geburtsleitung und mit Spontangeburt. Dies ist eine wichtige Bedingung und ein Argument dafür, dass angehende Fachärzte auch in Zukunft bei physiologischen Geburtsverläufen die Geburt leiten.
- Trainieren von vaginal-operativen Entbindungen am Modell/in Simulationsszenarien mit erfahrenen Fachärzten.
- Durchführen der ersten vaginal-operativen Entbindungen unter Supervision.

In der Stellungnahme „Operative vaginal birth: better training for better outcomes“ im BJOG weist das Royal College of Obstetricians and Gynecologists 2014 darauf hin:

„Wir stimmen in vollem Umfang damit überein, dass die Wahl des Instrumentes und die Erfahrung in der Handhabung desselben die Häufigkeit der sekundären Sectio caesarea und die damit verbundenen Komplikationen senken kann!“

➤ Bedeutung der sonografischen Beurteilung der Einstellung und des Höhenstandes vor vaginal-operativer Entbindung

Für das Anlegen der Instrumente und für die die Zugrichtung ist die exakte Beurteilung der Stellung des Rückens, der Haltung (Deflexionshaltung) und des Höhenstandes des Kopfes erforderlich. Wenn dies durch die digitale Untersuchung nicht zuverlässig möglich ist, hat vor dem Eingriff laut Leitlinie der DGGG eine Ultraschalluntersuchung zu erfolgen, um einen exakten Befund erheben zu können. In einer 2014 in der Zeitschrift „Der Gynäkologe“ publizierten Übersichtsarbeit formulieren die Autoren Dückelmann und Kalache das folgende Fazit für die Praxis:

- Die korrekte Bestimmung der fetalen Einstellung und des Höhenstandes sind für das geburtshilfliche Outcome wesentlich. Dies kann auch sonografisch erfolgen.

- Für die Beurteilung der fetalen Einstellung wird die subpartale Sonografie bereits routinemäßig eingesetzt. Ihre Ergebnisse sind genauer und verlässlicher als die der klinischen Untersuchung der fetalen Einstellung.
- Für die Höhenstandsbestimmung gibt es mehrere unterschiedliche sonografische Messmethoden; die am besten klinisch erprobte Methode ist die Winkelmessung außerhalb der Wehe.

16.2 Forzepsextraktion

16.2.1 Indikationen

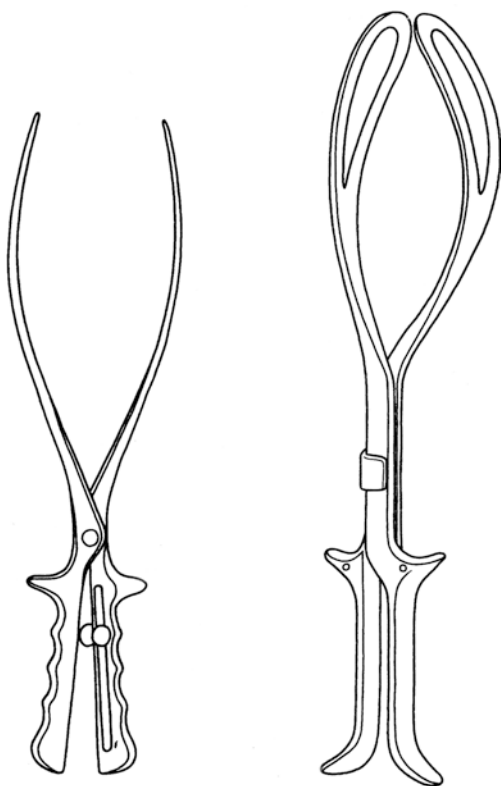
- Drohende kindliche Asphyxie,
- Frühgeburt (hier ist eine Vakuumextraktion kontraindiziert),
- sekundäre Wehenschwäche trotz Oxytozininfusion,
- protrahierter Geburtsverlauf in der Austreibungsperiode,
- Unmöglichkeit seitens der Mutter, aktiv mitzupressen, bei Präeklampsie, Herzvitium und Status nach Netzhautablösung.

16.2.2 Zangenmodelle

Es stehen mehrere Zangenmodelle zur Verfügung, um die Effizienz und Sicherheit der vaginal-operativen Entbindung zu verbessern. Geburtszangen lassen sich funktionell in 2 Gruppen unterscheiden: Die einen sollen primär Zug ausüben, die anderen besonders Fehleinstellungen des vorangehenden kindlichen Teils korrigieren. Es liegen bisher keine Untersuchungen zum Einsatz verschiedener Zangenmodelle vor. In **Abb. 16.2** sind die derzeit in Deutschland am häufigsten benutzten Zangenmodelle dargestellt.

16.2.3 Vorbereitung

Vor der vaginal-operativen Entbindung muss für eine ausreichende Beseitigung der Schmerzen gesorgt werden. Dabei werden bei der



■ **Abb. 16.2** a,b Zangenmodelle. a Nägele-Zange, b Kjelland-Zange. (Aus Wacker et al. 1994)

Vakuumextraktion weniger Schmerzmittel als bei der Forzepsentbindung benötigt. Bei vaginal-operativen Entbindungen vom Beckenboden reicht in den meisten Fällen eine lokale Infiltration des Perineums oder ein Pudendusblock aus. Bei Forzepsentbindungen bei noch nicht ausrotiertem kindlichem Kopf muss eine wirksamere Analgesie wie Spinalanästhesie oder Periduralanästhesie gewählt werden.

Die Gebärende wird im Querbett gelagert, das äußere Genitale desinfiziert und die Harnblase entleert. Dann erfolgt die Lokalanästhesie, eine Allgemeinnarkose steht in Bereitschaft.

16.2.4 Durchführung

Im Folgenden wird die Durchführung der Forzepsentbindung am Beispiel der vorderen,

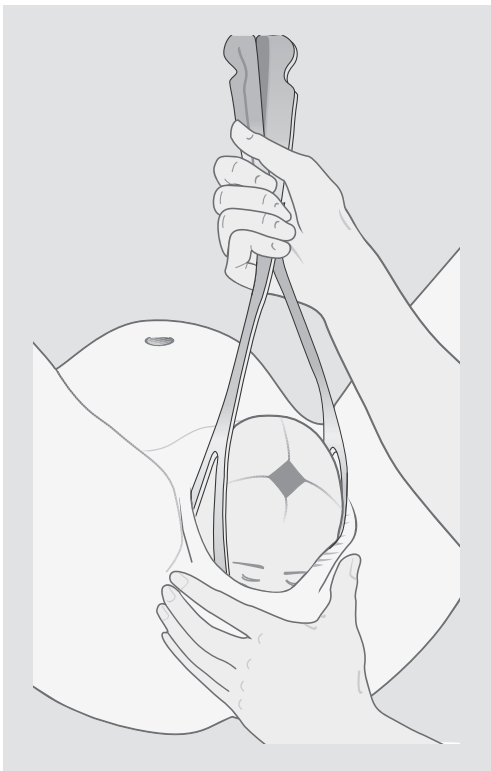
ausrotierten Hinterhauptslage beschrieben. Der Untersuchungsbefund ergab, dass die Leitstelle des Schädels (kleine Fontanelle) auf dem Beckenboden steht, die Pfeilnaht im geraden Durchmesser zu tasten ist und die kleine Fontanelle median unter der Symphyse steht.

- Die geschlossene Zange wird so vor die Vulva gehalten, wie sie am kindlichen Kopf zu liegen kommt. Dabei steht die Zangenebene senkrecht zur Pfeilnaht.
- Das linke Blatt der Zange wird mit der linken Hand federkielartig geführt und von der gegenüberliegenden Leistenbeuge kommend mithilfe der rechten Hand zum Schutz der Vaginalwand und der kindlichen Weichteile unter Führung des rechten Daumens in die linke Mutterseite eingeführt (■ Abb. 16.3).
- Das rechte Blatt wird federkielartig von der rechten Hand geführt und von der gegenüberliegenden Leistenbeuge kommend mithilfe der linken Hand zum Weichteilschutz in die rechte Mutterseite eingeführt.
- Die beiden Zangenblätter werden unter „brotbrechenden Bewegungen“ geschlossen.



■ **Abb. 16.3** Technik der Zangenentbindung: Einführen des linken Löffels unter dem Schutz der rechten Hand. (Aus Hopp und Kalache 2011)

- Normalerweise klappt bei normaler Kopfgröße und richtig angelegter Zange zwischen den Griffen ein Spalt, der beim Ziehen durch einen Finger offen gehalten werden muss.
- Man kontrolliert, ob Scheidenwand oder Muttermund eingeklemmt sind.
- Eine mediolaterale Episiotomie wird angelegt.
- Die Oxytozininfusion wird erhöht; wehensynchroner Fundusdruck durch Hebamme und Mitpressen der Gebärenden (■ Abb. 16.4).
- Bei der nächsten Wehe wird horizontal in Richtung der Zangengriffe gezogen, bis das Hinterhaupt geboren ist.



■ **Abb. 16.4** Fassen der Zange: Die linke Hand umfasst von oben her die Griffe, die rechte Hand legt sich darüber und greift mit dem 2. und 3. Finger über die Zughaken nach Busch. (Aus Hopp und Kalache 2011)

16.2.5 Komplikationen und Gefahren

Die häufigsten Verletzungen durch die Zange beim Kind sind Abschürfungen der Haut, Quetschungen, Hämatome, Nervenlähmungen (N. facialis), Schädelfrakturen und Tentoriumrisse.

Die häufigsten mütterlichen Verletzungen sind Dammrisse, Vaginalrisse, Risse und Verletzungen der Klitoris und der Zervix.

- **Nach jeder Forzepsentbindung muss die Scheide mit großen Spiegeln eingestellt werden, um Einrisse an Vagina und Zervix zu erkennen.**

16.3 Vakuumextraktion

16.3.1 Indikationen

Für die Anwendung und Durchführung der Vakuumextraktion bestehen die gleichen Indikationen und Voraussetzungen wie für die Forzepsentbindung.

16.3.2 Vakuummodelle

Alle Vakuummodelle sind zur operativen vaginalen Entbindung aus Beckenmitte und vom Beckenboden mehr oder weniger geeignet. Bei dem Vergleich verschiedener harter Saugglocken untereinander konnten keine deutlichen Unterschiede im Outcome festgestellt werden. Im Gegensatz dazu konnte bei dem Vergleich harter zu weicher Saugglocke eine höhere Anzahl vaginaler Entbindungen bei Anwendung harter Saugglocken festgestellt werden. Allerdings führte die Anwendung weicher Saugglocken zu weniger Verletzungen am kindlichen Kopf.

Bei hinterer Hinterhauptslage sind die harten Saugglocken den weichen Saugglocken überlegen. Dieser Vorteil der Anwendung harter Saugglocken gegenüber derjenigen der weichen Saugglocken gilt auch bei großem Kind,

hochstehendem vorangehenden Kindsteil oder bei Vorliegen einer Geburtsgeschwulst. Die Anwendung der weichen Saugglocke sollte deshalb auf einfache Extraktionen beschränkt bleiben, zumal das Verletzungsrisiko des Neugeborenen mit der Anzahl der Traktionen zunimmt.

Ein plötzliches Abreißen der Saugglocke kann zu Verletzungen der kindlichen Kopfhaut und zu intrazerebralen Blutungen führen.

16.3.3 Vorbereitung

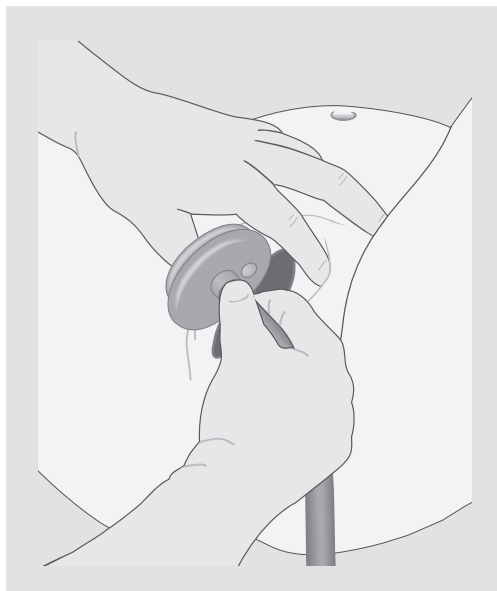
Die Gebärende wird im Querbett gelagert, das äußere Genitale desinfiziert und die Harnblase entleert. Dann folgt die Pudendusnästhesie bzw. Lokalanästhesie des Dammes.

16.3.4 Durchführung

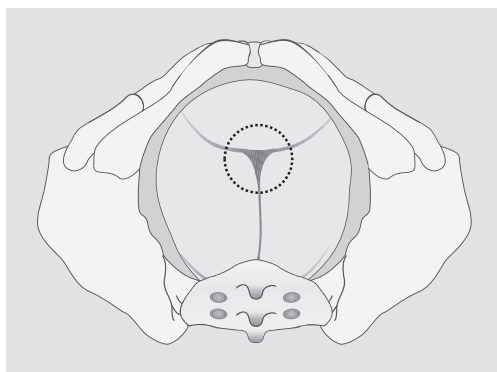
Im Folgenden wird die Vakuumextraktion bei tiefem Geradstand beschrieben.

Der Untersuchungsbefund ergab eine gerade Pfeilnaht, eine kleine Fontanelle bei 12 Uhr und die Leitstelle auf Beckenbodenhöhe.

- Der Introitus vaginae wird durch Spreizen der Labien mit der linken Hand geöffnet.
- Die Saugglocke wird gekippt und mit der rechten Hand in die Scheide eingeführt (■ Abb. 16.5).
- Die Saugglocke wird gewendet und auf den vorangehenden Teil mit Hilfe von Daumen, Zeige- und Mittelfinger der rechten Hand aufgesetzt.
- Die Lokalisation des Ansatzpunktes der Saugglocke ist ■ Abb. 16.6 zu entnehmen.
- Die Glocke wird durch Schaffen eines Vakuums von zunächst $0,2 \text{ kg/cm}^2$ angesaugt.
- Der korrekte Sitz der Glocke wird kontrolliert, um auszuschließen, dass Weichteile eingeklemmt sind.
- Der angezeigte Druck wird langsam um $0,2 \text{ kg/cm}^2/\text{min}$ auf maximal $0,8 \text{ kg/cm}^2$ erhöht.



■ Abb. 16.5 Einführen der Vakuumglocke. Nach Spreizen der Labien wird die Glocke „über die Kante“ in die Vagina eingeführt. (Aus Hopp und Kalache 2011)



■ Abb. 16.6 Vakuumextraktion bei tiefem Geradstand. Ansatzpunkt für die Glocke in Führungslinie über der kleinen Fontanelle. (Aus Hopp und Kalache 2011)

- Es folgt ein Probezug mit der rechten Hand an dem dafür vorgesehenen Griff, und gleichzeitig wird mit der linken Hand kontrolliert, ob der Kopf der Traktion folgt.
- Bei einer Wehe wird in Richtung der Führungslinie gezogen.

- Wenn die Unterkante der Symphyse erreicht ist, wird die Zugrichtung nach oben geführt.
- Nach Anlegen einer mediolateralen Episiotomie tritt der Geburtshelfer im Moment des Durchschneidens des Kopfes auf die linke Seite der Gebärenden.
- Die linke Hand dient nun als Damm-schutz, während die rechte Hand weiterhin in Traktionsrichtung den vorangehenden Teil führt.
- Nach Entwickeln des Kopfes wird die Saugglocke bei langsamem Druckausgleich abgenommen und das Kind entwickelt.

16.3.5 Komplikationen und Gefahren

Durch die Vakuumextraktion entsteht beim Kind ein artifizielles Caput succedaneum, das sich nach wenigen Stunden zurückbildet.

! Cave

Bei der Vakuumextraktion ist ein Abreißen der Saugglocke zu vermeiden!

Mögliche Verletzungen der Vakuumextraktion beim Kind sind eine subdurale Blutung, zerebrale Schädigung, Schädelfraktur oder ein Zephalhämatom.

Seltene Verletzungen bei der Mutter sind Damm-, Scheiden oder Zervixrisse.

16.4 Vergleich zwischen Vakuumextraktion und Forzepsentbindung

Eine ausführliche Übersicht über den Vergleich zwischen vaginal-operativer Entbindung per Forzeps und per Vakuumextraktion ist dem aktuellen Systematic Review der Cochrane Database, zusammengestellt von Johanson und Menon, zu entnehmen (Johanson und Menon 2006).

Ziel dieser großen Übersichtsarbeit war, die Auswirkungen der Vakuumextraktion auf den Erfolg einer vaginalen Entbindung und auf die kindliche/mütterliche Morbidität im

Vergleich zur Entbindung per Forzeps zu überprüfen. Zehn große Untersuchungen erfüllten die hohen qualitativen Anforderungen der Reviewer und wurden deshalb in der Auswertung des Übersichtsartikels (Syst. Rev., SR) der Cochrane Database berücksichtigt.

Die Anwendung des Vakuumextraktors für assistierte vaginale Entbindungen war mit signifikant niedrigerer mütterlicher Morbidität (Vaginal- und Zervixrisse) verbunden als die Anwendung des Forzeps (odds ratio 0,41, 95 %-Konfidenzintervall 0,33 zu 0,50). Außerdem musste in den vorliegenden Studien in der Vakuumextraktionsgruppe weniger Regional- und Vollnarkose angewendet werden. In den Studien wurden mehr Entbindungen per Vakuumextraktion durchgeführt. In der Vakuumextraktionsgruppe wurden insgesamt weniger Entbindungen per Sectio caesarea durchgeführt. Auf der anderen Seite traten in der Forzepsgruppe weniger Zephalhämatome und weniger Netzhautblutungen auf. Schwere Verletzungen der Neugeborenen waren in beiden Entbindungsarten selten. Außerdem waren die Apgar-Werte und die pH-Werte der Blutgasanalyse der Nabelschnurgefäße in beiden Gruppen vergleichbar. Auch gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Bedarfes für eine Fototherapie bei den Neugeborenen beider Gruppen. Festzuhalten bleibt, dass lediglich in einer Originalarbeit ein Follow-up der Kinder bis 5 Jahren erfolgte. Dabei zeigten sich jedoch keine Auffälligkeiten zwischen den beiden Gruppen der vaginal-operativ entbundenen Kinder (Johanson et al. 1993a, b).

In einer der untersuchten Originalarbeiten (Bofill et al. 1996) wurde mithilfe einer weichen Plastiksaugglocke die höchste Vakuumextraktionserfolgsrate erzielt. Eine systematische Übersichtsarbeit (SR) zur Klärung der Effizienz der Metallglocke im Vergleich zur Plastiksaugglocke ist in Vorbereitung.

Zusammenfassend treten in der Anwendung der Vakuumextraktionen weniger mütterliche Verletzungen auf, die durch die größere Anzahl von Zephalhämatomen und Netzhautblutungen relativiert werden.

Ziel der Ausbildung zum Facharzt für Geburtshilfe und Gynäkologie muss es sein, sicher die Indikationsstellung und die Durchführung einer Vakuumextraktion zu beherrschen. Für erfahrene Geburtshelfer sollte zudem die Anwendung des Forzeps und dessen Durchführung bei Neugeborenen vor abgeschlossener 35. Schwangerschaftswoche eine sichere Alternative zur Sectio caesarea sein.

Häufig wird bei der Frage der Entbindung per Forzeps oder per Vakuumextraktion behauptet, die operative Entbindung per Forzeps würde weniger Zeit in Anspruch nehmen. In der deutschen Übersetzung des Buches von Enkin et al. (1995) stellen Groß und Dudenhausen (1998) klar, dass die Vorbereitung zum Forzeps zeitaufwendig ist, da die Vorbereitung und das Erreichen einer ausreichenden Analgesie vor der Forzepsentbindung mehr Zeit bedarf. Die Zeit zwischen Entscheidung zur vaginal-operativen Entbindung und der Entbindung ist bei Durchführung einer Vakuumextraktion kürzer als bei der Forzepsentbindung.

Seit einigen Jahren wird für den Einsatz einer einfach zu handhabenden Saugglocke zum Einmalgebrauch (Kiwi OmniCup) geworben. In zwei prospektiv randomisierten Studien wurde eine erhöhte Rate nicht erfolgreich beendeter Operationen im Vergleich zur herkömmlichen Technik gefunden.

16.5 Trial der vaginal-operativen Entbindung vs. unmittelbare Sectio caesarea in vermutlich schwierigen Fällen vaginaler Entbindungen

Die Austreibungsphase unter der Geburt ist unterteilt in eine passive Phase und in eine aktive Phase, während der die Gebärende einen Pressdrang verspürt. Die optimale Dauer der Austreibungsphase bleibt ungeklärt, aber im Durchschnitt liegt diese bei 70 min; bei 79 % liegt die Austreibungsphase nach Janni et al. (2002) unter 2 h. Aber es existieren

keine Hinweise, dass bei entsprechender Überwachung eine Dauer der Austreibungsphase von >2 h eine Gefahr für das Kind darstellt. Die Dauer der Austreibungsperiode kann nach Zhang et al. (2001) durch den Einsatz von Analgetika, insbesondere der Periduralanästhesie, beeinflusst werden.

In 5–20 % aller Geburten werden in industrialisierten Ländern nach Janni et al. vaginal-operative Eingriffe (Vakuumextraktor/Forzeps) durchgeführt. Davon finden 2–5 % im Operationssaal – in Sectiobereitschaft – statt (Murphy et al. 2001). Es gibt bis jetzt keine einheitlichen Kriterien und Indikationen zur Durchführung eines vaginal-operativen Eingriffes im Operationssaal, also unter Sectiobereitschaft.

Es werden unterschiedliche Häufigkeiten für eine nach fehlgeschlagenem vaginal-operativem Eingriff notwendige rasche Sectio caesarea angegeben. Nach Cheong et al. (2004) und Sau et al. (2004) liegt die Häufigkeit dieser dann sekundär notwendigen, rasch durchzuführenden Sectio caesarea zwischen 16 und 20 %.

In Übereinstimmung mit einigen Autoren (Blickstein 2004; Allen et al. 2005) muss darauf hingewiesen werden, dass die Entwicklung des vorangehenden kindlichen Kopfes nach fehlgeschlagener vaginaler Entwicklung schwieriger ist als bei einer primär durchgeführten Sectio caesarea. Umgekehrt steigt die Anzahl der Entbindungen per Sectio caesarea weiter an, wenn nicht ein Trial eines vaginal-operativen Eingriffes versucht wird. Einige Geburtshelfer sehen die Durchführung eines Trials einer vaginal-operativen Entbindung für gerechtfertigt, wenn die theoretische Chance für eine erfolgreiche Entbindung bei 50 % liegt.

Ein Review der Cochrane Collaboration, durchgeführt von Franz Majoko und Glenn Gardener ergab, dass derzeit keine aussagekräftigen Untersuchungen über die Entscheidung zwischen Trial einer vaginal-operativen Entbindung und einer sofortigen Sectio caesarea vorliegen (Majoko und Gardener 2008).

Aus dem Cochrane Review von 2010 folgt: Die Vakuumextraktion wird als Methode der Wahl empfohlen, wenn keine klare klinische Indikation für ein spezifisches Instrument besteht (keine VE <34 SSW)/Vorsicht 34 – 36 SSW).

Am effektivsten für die Geburtsbeendigung erscheint der Forzeps zu sein, allerdings mit dem Risiko häufigerer Geburtsverletzungen.

Literatur

- Allen VM, O'Connell CM, Baskett TF (2005) Maternal and perinatal morbidity for cesarean delivery at full dilatation compared with cesarean delivery in the first stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol* 112(7):986–990
- Blickstein I (2004) Difficult delivery of the impacted fetal head during caesarean section: intraoperative disengagement dystocia. *J Perinat Med* 32(6):465–469
- Bofill JA, Rust OA, Schorr SJ (1996) A randomized prospective trial of the obstetrics forceps versus the M-cup vacuum extractor. *Am J Obstet Gynecol* 175(5):1325–1330
- Cheong YC, Abdulaahi H, Lashen FM, Fairli FM (2004) Can formal education and training improve the outcome of instrumental delivery? *Eur J Obstet Gynecol* 191:139–144
- Dudenhausen JW, Hösli I, Hopp H, Kainer F, Usenheimer K (2012) DGGG-Leitlinie, Vaginal-operative Entbindungen. *Der Frauenarzt* 53:1219–1221
- Enkin MW, Keirse M, Renfrew M, Neilson J (1995) A guide to effective care in pregnancy and childbirth, 2. Aufl. Oxford University Press, Oxford
- Groß MM, Dudenhausen JW (1998) Effektive Betreuung während Schwangerschaft und Geburt. Ullstein Medical, Wiesbaden
- Hopp H, Kalache K (2011) Vaginaloperative Entbindung. In: Scheider H, Husslein P, Schneider KTM (Hrsg) Die Geburtshilfe, 4. Aufl. Springer, Berlin, S 867–884
- Janni W, Schieel B, Peschers U et al (2002) The prognostic impact of a prolonged second stage of labor on maternal and fetal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 81:214–221
- Johanson RB, Menon V (2006) Vacuum extraction versus forceps delivery for assisted vaginal delivery. *Cochrane Database* 2:1–26
- Johanson RB, Wilkinson P, Bastible A et al (1993a) Health after assisted vaginal delivery; follow-up of a random controlled study. *J Obstet Gynecol* 13:242–246
- Johanson RB, Rice C, Doyle M et al (1993b) A randomised prospective study comparing the new vacuum extractor policy with forceps delivery. *Br J Obstet Gynecol* 100:524–530
- Majoko F, Gardener G (2008) Trial of instrumental delivery in theatre versus immediate caesarean section for anticipated difficult assisted births. The Cochrane Collaboration – Editorial Group Cochrane Pregnancy and Childbirth. Wiley, New York
- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD et al (2003) Births: final data for 2002. *National Vital Statistics Report* 52:1
- Murphy DJ, Liebling RE, Verity L et al (2001) Early maternal and neonatal morbidity associated with operative delivery in second stage of labour: a cohort study. *Lancet* 358:1203–1207
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists (2014) Operative vaginal birth: better training for better outcome. *BJOG* 2014:643–644
- Sau A, Sau M, Ahmed H, Brown (2004) Vacuum extraction: is there any need to improve the current training in the UK? *Acta Obstet et Gynecol Scand* 83:466–470
- Wacker J, Engel K, Ritter H (1994) Geburtshilfliche Operationen. In: Wacker J, Baldé MD, Bastert G (Hrsg) Geburtshilfe unter einfachen Bedingungen. Springer, New York, S 173–197
- Zhang J, Yancey MK et al (2001) Does epidural analgesia prolong labor and increase rise of cesarean delivery? A nature experiment. *Am J Obstet Gynecol* 185:128–134

Weiterführende Literatur

- Attilakos G, Sibanda T, Winter C et al (2005) A randomized controlled trial of a new handheld vacuum extraction device. *BJOG* 112:1510–1515
- Chalmers JA, Chalmers I (1989) The obstetric extractor is the instrument of first choice for operative vaginal delivery. *Br J Obstet Gynecol* 96:505–509
- Dückelmann AM, Kalache KD (2014) Sonographische Beurteilung der Einstellung und des Höhenstandes vor vaginal-operativen Entbindungen. *Der Gynäkologe* 47:871–878
- Ehlers N, Krarup Jensen IB, Brogård Hansen K (1974) Retinal haemorrhage in the newborn. Comparison of delivery by forceps and by vacuum extractor. *Acta Ophthalmol* 52:73–82
- Groom KM, Jones BA, Miller N et al (2006) A prospective randomised controlled trial of the Kiwi Omnicup versus conventional ventouse cups for vacuum-assisted vaginal delivery. *BJOG* 113:183–186
- Hopp Hartmut (2008) Vaginal-operative Entbindungen. *Der Frauenarzt* 49:462–465
- O'Mahony F, Hofmeyr GJ, Menon V (2010) Choice of instruments for assisted vaginal delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005455
- Vacca A, Grant AM (1983) Portsmouth operative delivery trial. A randomised controlled trial to compare vacuum extraction with forceps delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 15:305–309
- Williams MC, Knuppel RA, O'Brien WF, Weiss A, Kanarek KS (1991) A randomised comparison of assisted vaginal delivery by obstetrics forceps and polyethylene vacuum cup. *Obstet Gynecol* 78:789–794

Postpartale Hämorrhagie – PPH

Christina Welker

- 17.1 Einführung – 244**
 - 17.1.1 Symptome des Blutverlustes – 244
 - 17.1.2 Risikofaktoren einer PPH – 244
 - 17.1.3 Prävention einer PPH – 244
 - 17.1.4 Maßnahmen bei einer PPH – 244
- 17.2 Ursachen der PPH im Einzelnen – 245**
 - 17.2.1 Uterusatonie – 245
 - 17.2.2 Geburtsverletzungen – 246
 - 17.2.3 Plazentarestes – 246
 - 17.2.4 Plazentalösungsstörungen – 246
 - 17.2.5 Koagulopathien – 247
- 17.3 Hämostaseologische Therapie – 247**
- 17.4 Zusammenfassung – 248**
- Literatur – 248**

17.1 Einführung

Postpartale Blutungen stellen mit einer Prävalenz von etwa 0,5 bis 5 % weltweit eine der häufigsten Ursachen mütterlicher Mortalität und Morbidität dar. Nach der Thrombembolie stellen postpartalen Blutungen damit die zweithäufigste Ursache der maternalen Mortalität dar. Die Inzidenz der PPH (postpartalen Hämorrhagie) nimmt dabei kontinuierlich zu, bedingt durch die zunehmende Rate an primären Sectiones und vaginal-operativen Entbindungen und durch die Zunahme an Uterusatoniaen und Plazentaimplantationsstörungen.

Definition der PPH

- Blutverlust von ≥ 500 ml nach vaginaler Geburt
- Blutverlust von ≥ 1000 ml bei Sectio caesarea
- Laut WHO: PPH liegt bei einem Blutverlust von ≥ 500 ml vor, unabhängig vom Geburtsmodus

Primäre PPH - Beginn innerhalb von 24 h nach der Geburt

Sekundäre PPH - Beginn nach 24 h bis sechs Wochen postpartal

17.1.1 Symptome des Blutverlustes

Neben der verstärkten Blutung können Symptome wie Agitiertheit, Bewusstseinstörung, Kältschweißigkeit, blasses Hautkolorit, Tachykardie, Hypotension, Hyperventilation und Oligo-Anurie auftreten. Sie erfordern postpartal immer eine genaue Abklärung, da es durch das große Fassungsvermögen des Uterus zu einem okkulten Blutverlust von 800–1000 ml kommen kann.

Starke Blutungen können zu einem hämorrhagischen Schock und einer Verlust- oder Verdünnungs-koagulopathie mit daraus resultierendem Multiorganversagen führen.

17.1.2 Risikofaktoren einer PPH

- **Plazenta** - Placenta praevia, vorzeitige Plazentalösung, Retention der Plazenta, prolongierte Plazentarperiode, Pl. accreta, increta oder percreta
- **Uterus** - Atonie, auch in vorangegangener Schwangerschaft, vorausgegangene Operationen wie Sectiones oder Kürettagen, Uterus myomatosus oder eine Überdehnung des Uterus (z. B. bei Makrosomie, Polyhydramnion, Gemini)
- **Gerinnung** - z. B. Von-Willebrand-Syndrom
- **Sonstiges** - Präpartale Blutungen, Multiparität, Nikotinabusus, EPH-Gestose
- **intrapartal** - Zeichen einer Ruptur, protrahierter Geburtsverlauf, Oxytocingabe unter Geburt, vaginal-operative Beendigung der Geburt, Sectio caesarea
- **postpartal** - Uterusatonia, Plazentarestes, Geburtsverletzungen

Zur Vermeidung einer PPH und zur Erkennung von Risikofaktoren sollte sich jede Schwangere in ihrer Geburtsklinik vorstellen!

17.1.3 Prävention einer PPH

Aktive Leitung der Plazentageburt (third stage of labour)

- i.v. Gabe von Oxytocin 3 IE i.v. oder als Kurzinfusion. Max. 6 IE i.v. (Reduktion der PPH um mehr als 60 %)
- Kein vorzeitiges Abnabeln des Kindes oder kontrollierte cord traction, da das Blutungsrisiko dadurch nicht vermindert wird

17.1.4 Maßnahmen bei einer PPH

- Legen eines oder mehrerer großvolumiger Venenzugänge
- Lagerung der Patientin im Querbett
- Information eines Facharztes und der Anästhesie, Bereitstellen eines Ultraschallgerätes
- Beginn der medikamentösen Therapie mit Uterotonika

- Möglichst genaues Abschätzen des Blutverlustes
CAVE: Bei vaginalen Geburten wird der Blutverlust oft unterschätzt! Objektivieren des Blutverlustes z. B. durch Wiegen der Tücher.
- Ursache der Blutung anhand der „vier Ts“ feststellen:

Die vier „Ts“

Tonus (Atonie?)
Trauma (Geburtsverletzung?)
Tissue (Plazentarest? Lösung?)
Thrombin (Verbrauchskoagulopathie?)

- Kontrolle der Vitalparameter inklusive Bilanzierung der Urinausscheidung
- Volumensubstitution mit kristalloiden oder kolloidalen Lösungen
- Kreuzblut, EKs und FFPs bereitstellen
- Operative Intervention, falls konservative Maßnahmen nicht greifen

17.2 Ursachen der PPH im Einzelnen

17.2.1 Uterusatonie

Die Uterusatonie stellt mit 67–80 % die häufigste Ursache der PPH dar. Postpartal steigt zunächst der Fundus uteri an und die Gebärmutter tastet sich weich oberhalb des Nabels. Die Blutung tritt häufig schwallartig auf.

■ Maßnahmen und Therapie

- Harnblase entleeren
- Reiben des Uterus (dadurch wird eine endogene Prostaglandinbildung angeregt)
- Manuelle Kompression des Uterus, z. B. Handgriff nach Hamilton oder Crédé
- Ursachensuche: Plazentarest? Geburtsverletzungen? Ruptur?

■ Medikamentöse Therapie

Präparat	Applikationsart	Dosierung	UAW/Kontra-indikationen
Oxytocin	i.v. oder i.m.	6 IE als Bolus 40 IE in 500–1000 ml Ringerlactat als Dauertropfinfusion	Reflex-tachykardie, Erhöhung des Herzminutenvolumens, Blutdruckabfall
Met-hyler-gome-trin/ Met-hergin	i.v.	0,1 mg (entspricht einer halben Ampulle) langsam i.v. Keine Bolusgabe!	Einsatz sehr zurückhaltend wegen der ausgeprägten Nebenwirkungen! KI: Hypertonie, nach Präeklampsie, ischämischen Gefäßerkrankungen, Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion, Sepsis UAW: Koronarspasmen, Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkte
Sulproston (Nalador)	i.v.	500 µg (1 Ampulle) in 500 ml Infusionslösung Anfangsdosis 100 ml/h bis max. 500 ml/h Tagesmaximaldosis 1500 µg	UAW: Spasmen in Ober- und Mittelbauch Bronchokonstriktion Bradykardie, Hypotension (selten)

■ Uterustamponade

- Durch Ballonsysteme (eine persistierende Blutung bleibt erkennbar) oder Tamponadestreifen
- Behandlung der PPH, Stabilisierung der Patientin bis zur Durchführung weiterer Maßnahmen
- Kompression des Myometriums, dadurch Verringerung der Blutung
- Zusätzlich vaginale Tamponade, Blasen-katheter, Intensivüberwachung
- Entfernung nach 24 h

■ Chirurgische Maßnahmen

- Uteruskompressionsnähte
- Ligatur der A. uterina
- Uterine Devaskularisation
- Katheterembolisation der Aa. uterinae
- Postpartale Hysterektomie als Ultima ratio

17.2.2 Geburtsverletzungen

Mit einer Häufigkeit von ca. 10 % sind Geburtsverletzungen wie die Uterusruptur, Scheiden- oder Zervixrisse, aber auch Blutungen aus Episiotomien die Ursache einer PPH. Sie treten bevorzugt nach vaginal-operativer Beendigung einer Geburt, bei makrosomem Kind oder nach einer Schulterdystokie auf.

■ Maßnahmen und Therapie

- Suche nach der Blutungsquelle mittels Spiegeleinstellung, nach Möglichkeit zu zweit
- Information der Anästhesie, Einleiten einer frühzeitigen Anästhesie
- Bei ausgedehnten Verletzungen Versorgung im OP anstreben
- Zügige Versorgung der Verletzung durch einen erfahrenen Geburtshelfer
- Volumensubstitution

17.2.3 Plazentarestes

Bei einer von 300 Geburten kommt es zum Verbleib von Plazentaresten in der Gebärmutter. Symptome können eine verstärkte Blutung nach der Geburt der Plazenta sowie eine fehlende oder mangelnde Kontraktion des Uterus sein. Die sorgfältige Inspektion der Plazenta auf Vollständigkeit sollte daher nach Möglichkeit immer zu zweit (z. B. Hebamme und Arzt) erfolgen.

■ Maßnahmen und Therapie

- Sonografie des Cavum uteri
- Manuelle Nachtastung und Kürettage
- Gabe von Uterotonika, z. B. ein Oxytocin-tropf über 24 h

17.2.4 Plazentalösungsstörungen

Beim Vorliegen einer Placenta adhaerens, accreta, increta oder percreta kann eine Lösungsstörung der Plazenta nach der Geburt des Kindes auftreten.

■ Maßnahmen und Therapie

Falls die Plazenta nach 30 min noch nicht gelöst oder ein Blutverlust von mehr als 500 ml aufgetreten ist:

- Sonografie des Cavum uteri
- Kein fester Zug an der Nabelschnur bei fehlenden Lösungszeichen (Cave Abriss!)
- Information der Anästhesie und eines erfahrenen Geburtshelfers, Einleitung einer Narkose
- Manuelle Nachtastung und Kürettage unter hochdosierter Gabe von Uterotonika i.v.
- i.v. Antibiose als Single Shot
- Operative Intervention (z. B. Hysterektomie), falls o. g. Maßnahmen keinen Erfolg zeigen.
- Bereitstellen von EKs

17.2.5 Koagulopathien

■ Verlustkoagulopathie

Eine Verlustkoagulopathie kann ab einem Blutverlust von 1,5 l auftreten. Ursache ist eine Blutverdünnung, die durch die Gabe von kristalloiden und kolloidalen Lösungen auftritt und zu einem Abfall der Konzentration der Gerinnungsfaktoren führt.

■ DIG und Verbrauchskoagulopathie

Eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIG) mit daraus folgender Verbrauchskoagulopathie kann nach vorzeitiger Plazentalösung, bei Präeklampsie, Eklampsie oder dem HELLP-Syndrom, aber auch bei einem Amnioninfektionssyndrom oder einer Puerperalsepsis entstehen. Eine seltene Ursache ist die sog. Fruchtwasserembolie. Auch ausgedehnte Gewebeerkrankungen können eine DIG zur Folge haben.

Im Allgemeinen läuft sie in drei Phasen ab:

- I Einschwemmung von thromboplastischem Material (tissue factor) in die mütterliche Blutzirkulation, dadurch Aktivierung der Gerinnung
- II Disseminierte intravasale Gerinnung mit Verbrauch an Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren sowie einer reaktiven Hyperfibrinolyse
- III Daraus resultierende Verbrauchskoagulopathie mit Blutungen, Mikro- und Makrothrombosierung
- IV Erholungsphase

Diagnostiziert werden kann eine DIG durch eine Thrombelastografie im Vollblut sowie durch einen Clot-Observation-Test. Eine

intensivmedizinische Überwachung sowie eine Verlaufsbeobachtung des Gerinnungslabors sollte unbedingt erfolgen.

17.3 Hämostaseologische Therapie

Tranexamsäure:

- Antifibrinolytikum (Hemmung der Spaltung von Fibrin durch Bindung an Plasminogen)
- 1–2 g als langsame i.v. Injektion (1 ml/Minute), Wiederholung nach 6–8 h möglich
- Verminderung des Blutverlustes, dadurch geringere Anzahl an Transfusionen und chirurgischen Interventionen sind beschrieben
- Anwendung vor Gabe von Fibrinogen
- Mögliche Nebenwirkungen: allergische Reaktion (meist in Form eines Exanthems), Vorhofflimmern, Erhöhung des Thromboserisikos, Sehstörungen

Erythrozytenkonzentrate (Ziel Hb 7–9 g/dl, Hkt 30 %)

Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen, Faktor XIII)

Thrombozytenkonzentrate (Ziel 100.000/μl)
rFVIIa (Einsatz erst nach Versagen der oben genannten Methoden als Ultima ratio vor einer Hysterektomie bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung)

Ab einem Blutverlust von 20 % sollten Erythrozytenkonzentrate und Gefrierplasma verabreicht werden. Bei Blutungspersistenz ist der Einsatz von rekombinanten Blutgerinnungsfaktoren wie NovoSeven zu erwägen.

17.4 Zusammenfassung

Epidemiologie	Postpartale Hämorrhagien sind nach Thrombembolien die zweithäufigste Ursache maternaler Mortalität. Sie treten mit einer Prävalenz von 0,5 bis 5 % weltweit auf.
Klinik	Blutverlust, Kaltschweißigkeit, Agitiertheit, Bewusstseins-trübung, Hypotension, Hyper-ventilation, Oligo-Anurie
Diagnose und Therapie	Postpartale Hämorrhagien werden anhand des Blutverlustes post partum sowie des Fundusstandes diagnostiziert. Die Therapie richtet sich dabei nach der Blutungsursache
Prävention	Jede Schwangere sollte sich in ihrer Geburtsklinik vorstellen. Anhand der Anamnese können Risikofaktoren erkannt und eine entsprechende Therapie und Überwachung eingeleitet werden Post partum ist die aktive Leitung der Nachgeburtsperiode von großer Bedeutung

Literatur

Anwendung von Prostaglandinen in Geburtshilfe und Gynäkologie AWMF 015/031 (S1)

Basislehrbuch Innere Medizin, Koagulopathien Herbert Renz-Polster. Steffen Krautzig, Jörg Braun, 3. Aufl. 2004

Diagnostik und Therapie peripartaler Blutungen DGGG, interdisziplinäre Expertengruppe. AWMF 015/063 (S1) Stand August 2008

Gynäkologie und Geburtshilfe Bernhard Uhl, 4. Auflage, 2009

Gynäkologie und Geburtshilfe Marion Kiechle, 1. Auflage, 2007

Notfälle in der Geburtshilfe – peripartale Blutungen Franz Kainer, Uwe Hasbargen. Deutsches Ärzteblatt, Jg. 105, Heft 37. 12.09.2008 S. 629 ff.

Treatment for primary postpartum haemorrhage RHL (The World Health Reproductive Health Library) May 2007

WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta ISBN 978 92 4 159851 4 World health organisation 2009

WHO Recommendations for the Prevention of Postpartum Haemorrhage Department of making pregnancy saver, WHO 2009

WHO Statement regarding the use of misoprostol for postpartum haemorrhage prevention and treatment. Department of reproductiv Health and Research. WHO/ RHR 09.22 WHO 2009

Therapie in der Gynäkologie

Inhaltsverzeichnis

- Kapitel 18** **Chronischer Unterbauchschmerz – 251**
Friederike Siedentopf
- Kapitel 19** **Uterus myomatosus – 267**
Martin Sillem
- Kapitel 20** **Endometriose – 275**
Martin Sillem
- Kapitel 21** **Ovarialzyste – 283**
Eva J. Kantelhardt und Nancy Papendick
- Kapitel 22** **Salpingitis und assoziierte Komplikationen – 289**
Werner Mendling und Udo B. Hoyme
- Kapitel 23** **Behandlung der Sterilität – 295**
Kilian Vomstein
- Kapitel 24** **Harninkontinenz – Diagnostik und Therapie – 307**
Angelika Barth
- Kapitel 25** **Infektionen von Vagina und Zervix – 319**
Werner Mendling
- Kapitel 26** **Harnwegsinfektionen – 333**
Michael Kiworr
- Kapitel 27** **Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Therapie – 347**
Olaf Ortmann

Chronischer Unterbauchschmerz

Friederike Siedentopf

18.1 Einleitung – 252

18.2 Diagnostik – 252

- 18.2.1 Arzt-Patientinnen-Beziehung – 252
- 18.2.2 Anamneseerhebung – 252
- 18.2.3 Gynäkologische Untersuchung – 254
- 18.2.4 Laboruntersuchungen – 255
- 18.2.5 Bildgebende Diagnostik – 255
- 18.2.6 Interdisziplinäre Diagnostik – 255
- 18.2.7 Diagnostische Laparoskopie – 255
- 18.2.8 Zusätzliche operative Diagnostik – 256
- 18.2.9 Spezielle diagnostische Maßnahmen – 256

18.3 Therapie – 257

- 18.3.1 Psychosomatische Grundversorgung – 257
- 18.3.2 Psychotherapie – 258
- 18.3.3 Medikamentöse Therapie – 258
- 18.3.4 Operative Therapie – 259
- 18.3.5 Weitere Therapieansätze – 261
- 18.3.6 Multimodales Behandlungskonzept – 261

18.4 Prävention – 262

- 18.4.1 Primärprävention – 262
- 18.4.2 Sekundärprävention – 262
- 18.4.3 Tertiärprävention – 262

18.5 Zusammenfassung und Empfehlungen – 263

Literatur – 263

18.1 Einleitung

Beim chronischen Unterbauchschmerz ergibt sich die grundsätzliche Schwierigkeit, dem Schmerzsymptom eine eindeutige Diagnose zuzuordnen. Sowohl körperliche als auch psychosoziale Faktoren sind in einer Zusammenschau zu sehen und im Einzelfall zu gewichten.

Chronischer Unterbauchschmerz

Der chronische Unterbauchschmerz der Frau ist charakterisiert durch eine Dauer von mindestens 6 Monaten. Er kann zyklisch, intermittierend-situativ oder nicht zyklisch auftreten. Die Lebensqualität kann beeinträchtigt sein. Biologische und psychosoziale Faktoren spielen in Prädisposition, Auslösung und Chronifizierung eine Rolle. Die Gewichtung der einzelnen Faktoren ist individuell vorzunehmen (AWMF 2015).

Therapie dar. Psychosomatische Zusammenhänge können der Patientin mithilfe der Gesprächsführung gemäß psychosomatischer Grundversorgung deutlich gemacht werden.

- **Zentral in der Behandlung von chronischen Unterbauchschmerzpatientinnen ist die Arzt-Patientinnen-Beziehung.**

Die Patientinnen sind häufig verunsichert. Sie wissen, dass sie sich die Schmerzen nicht einbilden. Sie entwickeln im Zuge ihrer Schmerzen und ihrer Verunsicherung häufig depressive Symptome, eine Verschlechterung der Lebensqualität durch verminderte soziale und freizeitliche Aktivitäten sowie Schwierigkeiten in der Partnerschaft und im Berufsleben. Es kommt zu Frustrationen, zu Hilflosigkeit und dem sog. Ärzte-Hopping.

- **Eine mögliche psychische Beteiligung an den Schmerzen wird von vielen Patientinnen zunächst abgelehnt, von vielen Ärzten nur unzureichend in Betracht gezogen oder nicht an die Patientinnen herangetragen.**

18.2 Diagnostik

18.2.1 Arzt-Patientinnen-Beziehung

Beim chronischen Unterbauchschmerz der Frau bietet es sich an, schon die diagnostische Situation therapeutisch zu nutzen. Die Anamneseerhebung stellt eine wesentliche Schnittstelle zwischen Diagnostik und

18.2.2 Anamneseerhebung

Bei der Anamneseerhebung handelt es sich um einen kontinuierlichen Prozess. Die Anamnese sollte ausführlich und genau erhoben werden und über die in der ► [Übersicht](#) genannten Punkte Auskunft geben (Weidner et al. 2015).

Inhalte der Anamneseerhebung

1. Schmerzanamnese	
Schmerzlokalisierungen (Verwendung der Schmerzskeizze nach Deutscher Schmerzgesellschaft)	Bitte beschreiben Sie mir, wo genau Sie den Schmerz empfinden. Haben Sie das Gefühl, dass der Schmerz ausstrahlt?
Schmerzintensität (Visuelle Analogskala (VAS))	Stellen Sie sich eine Skala von 0 bis 10 vor (0 = kein Schmerz; 10 = stärkster, eigentlich unerträglicher Schmerz) – wo würden Sie den Schmerz einordnen?
Einflussfaktoren	Gibt es Aktivitäten oder Einflüsse, die den Schmerz verstärken oder verbessern? Wie ist der Schmerz dann auf dieser Skala. Können Sie selber etwas tun, um den Schmerz zu verbessern? Was lindert diesen?
Zeitpunkt und -dauer	Wann tritt der Schmerz auf? Gibt es einen Zusammenhang zur Menstruation? Wie lange hält der Schmerz an? Beschreiben Sie bitte den zeitlichen Ablauf!
Schmerzqualität	Bitte beschreiben Sie mir, wie sich der Schmerz anfühlt! (ggf. Beispiele nennen: stechend, dumpf)
Beginn der Symptomatik, auslösende Situation	Können Sie sich erinnern, wann der Schmerz begonnen hat? Wann war das? Bitte beschreiben Sie diese Lebenssituation? Können Sie den Schmerzbeginn vielleicht sogar mit einer auslösenden Situation in Verbindung bringen?
Biografischer Verlauf des Schmerzes	Ich würde gern den Verlauf des Schmerzes über Ihr Leben verstehen. Bitte erinnern Sie sich, wann dieser stärker oder besser war? (Lebenszeitkurve des Schmerzes)
Soziale Konsequenzen und Lebensqualität (Partnerschaft, Sexualität, Arbeit, Freizeit)	An was werden Sie im Alltag durch die Schmerzen behindert? Wie reagiert Ihr Partner/Kinder/Kollegen? Wie geht es Ihnen im Alltag damit?
Subjektive Krankheitstheorie	Wodurch – denken Sie – ist Ihr Schmerz verursacht?
2. Eigenanamnese	
Gynäkologische Anamnese	Neben den formalen Aspekten: Wie haben Sie Ihre erste Regelblutung erlebt? Wie sind Ihre Mutter oder andere enge Bezugspersonen damit umgegangen?
Geburtsanamnese	Neben formalen Aspekten: Gab es in diesem Kontext Erfahrungen, die Ihnen unangenehm haften geblieben sind?
Vegetative Anamnese einschließlich Drogenerfahrungen	
Operationen	Neben formalen Aspekten: Gab es in diesem Kontext Erfahrungen, die Ihnen unangenehm haften geblieben sind?
Unfälle	Neben formalen Aspekten: Gab es in diesem Kontext Erfahrungen, die Ihnen unangenehm haften geblieben sind?

3. Familienanamnese	
Erkrankungen in der Familie	Gab es relevante Erkrankungen in der Familie?
Umgang mit Schmerz in der Familie	Spielte/spielt Schmerz in Ihrer Familie eine Rolle? Wie erleben Sie den Umgang damit? Bitte beschreiben Sie Ihre Erfahrung
Umgang mit Unterbauchschmerz in der Familie	Spielte/spielt UBS/Menstruationsschmerz in Ihrer Familie eine Rolle? Wie erleben Sie den Umgang damit? Bitte beschreiben Sie Ihre Erfahrung
4. Biografische Anamnese	
Allgemeiner Überblick	Bitte beschreiben Sie mir doch kurz Ihre biografische Entwicklung! Wie kann ich mir Ihre Kindheit, Jugend und Erwachsenenzeit vorstellen?
Ressourcen	An was erinnern Sie sich positiv? Was war hilfreich für Sie?
Belastungen	An was erinnern Sie sich negativ? Was war schwierig für Sie?
5. Traumaanamnese	
Körperliche Traumatisierung	Gab es in Ihrem Leben Erlebnisse körperlicher
Sexuelle Traumatisierung	... oder sexueller Übergriffe? Wenn Sie jetzt nicht darüber sprechen wollen, akzeptiere ich das, Sie können es aber zu jedem Zeitpunkt sehr gerne ansprechen
Emotionale Traumatisierung	Gab es in Ihrem Leben Erlebnisse, in denen Sie emotional unter Druck gesetzt oder nicht gut behandelt wurden?

Hinweisend auf eine Somatisierungsstörung kann das Beklagen von weiteren chronischen Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schwindel, Rückenschmerzen u. a. sein (Egle 1993).

Spezielle Fragebögen können im Rahmen der Psychodiagnostik behilflich sein. Eine generelle Empfehlung zur Anwendung psychologischer Tests kann aber nicht gegeben werden. Bei entsprechendem Verdacht sollte frühzeitig eine psychosomatische Intervention in Betracht gezogen werden (Greimel und Thiel 1999; Greimel 1999).

18.2.3 Gynäkologische Untersuchung

Der gynäkologischen Untersuchung kommt eine große Bedeutung zu. Sie ist die Basis, um mögliche Differenzialdiagnosen zu erkennen. Aus dem Zusammenspiel von Informationen aus der Anamneseerhebung, der Inspektion und der klinischen Untersuchung, z. B. einer schmerzhaften Palpation bei angespannter Beckenbodenmuskulatur, können erste Verdachtsdiagnosen gestellt, verschiedene Differenzialdiagnosen sicher ausgeschlossen und

gezielte weitere diagnostische Schritte eingeleitet werden.

18.2.4 Laboruntersuchungen

Zum Ausschluss entzündlicher Prozesse sollten Leukozyten, CRP sowie ein Urinstatus bestimmt werden.

18.2.5 Bildgebende Diagnostik

An bildgebender Diagnostik findet v. a. die vaginale Sonografie Verwendung. Ein normaler Ultraschallbefund geht selten mit einer organischen Diagnose einher. Erhobene Befunde sollen hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Schmerzgenese stets kritisch hinterfragt werden. Andere bildgebende Verfahren sind, wenn die Sonografie unauffällig ist, i. d. R. als überflüssige diagnostische Maßnahmen anzusehen. Sie tragen selten gewinnbringend zur Diagnose bei und sind speziellen Fragestellungen vorbehalten (Harris et al. 2000).

18.2.6 Interdisziplinäre Diagnostik

Schon bei der Diagnostik soll bei entsprechender Indikation eine interdisziplinäre Zusammenarbeit stattfinden. Konsiliarische Vorstellung in der Abdominalchirurgie, Gastroenterologie, Neurologie, Orthopädie, Psychiatrie, Psychosomatik, Schmerztherapie und Urologie ist hierbei anzuraten. Die aufgeführte Reihenfolge der Fachdisziplinen spiegelt nicht die Wertigkeit der konsiliarischen Vorstellung wider. Im Rahmen einer schmerztherapeutischen Diagnostik können standardisierte Erhebungsinstrumente wie der Deutsche Schmerzfragebogen (DSF) eingesetzt werden (Nagel et al. 2002).

18.2.7 Diagnostische Laparoskopie

Bis zu 40 % der diagnostischen Laparoskopien werden wegen der Indikation chronischer Unterbauchschmerz durchgeführt (Howard 2000; Richter et al. 1998). Inwieweit die Laparoskopie zu einer verwertbaren Diagnose führt, die die geschilderte Symptomatik hinreichend erklärt, wird unterschiedlich beurteilt. Laut Angaben in der Literatur wird in 8–90 % der Laparoskopien ein pathologischer Befund gefunden (Vercellini et al. 1990; Porpora und Gomel 1997; Dwarakanath et al. 1998). Adhäsionen und Endometriose werden am häufigsten genannt (Howard 2000) und bei bis zu 90 % der Laparoskopien diagnostiziert. In zahlreichen Studien korrelierte die laparoskopische Diagnose mit einem vorher erhobenen klinisch auffälligen Untersuchungsbefund (Cunanan et al. 1983).

Es ist naturgemäß schwierig, den „richtigen“ Zeitpunkt in der diagnostischen Abfolge anzugeben, an dem bei einer Patientin mit chronischem Unterbauchschmerz die diagnostische Laparoskopie erfolgen sollte.

Im Einzelfall ist die Einschätzung äußerst schwierig, ob ein intraoperativ erhobener pathologischer Befund auch tatsächlich als kausale Erklärung für ein entsprechendes Symptom geeignet ist, da eine direkte Korrelation zwischen intraoperativem Befund und der Schmerzstärke bei einigen Krankheitsbildern (z. B. Endometriose) nicht nachgewiesen ist.

Insgesamt stellt die diagnostische Laparoskopie einen wichtigen Schritt bei der Abklärung des chronischen Unterbauchschmerzes dar. Sie ist umso dringlicher indiziert, je klarer bereits klinisch von einer relevanten intraabdominalen Pathologie auszugehen ist, wie z. B. bei Verdacht auf Endometriose oder Raumforderung.

- **Ein unschätzbare Vorteil der diagnostischen Laparoskopie ist die Möglichkeit, bei Vorliegen einer morphologisch fassbaren Störung in derselben Sitzung auch die operative Therapie durchzuführen – falls dies sinnvoll und die Patientin entsprechend vorbereitet ist.**

Bei Verdacht auf eine retroperitoneale Pathologie (s. unten) oder bei tiefer infiltrierender Endometriose (z. B. im Septum rectovaginale, tiefe Rektumvorderwandinfiltration) stößt die als rein diagnostische Maßnahme beabsichtigte Laparoskopie an ihre Grenzen. Nur eine entsprechende Dissektion führt zur exakten Diagnose, und damit würde der Bereich einer diagnostischen Intervention verlassen werden. Diagnostisch hilfreich ist darüber hinaus die sorgfältige Palpation, ggf. in Narkose.

Eine retroperitoneale Dissektion (z. B. Neurolyse im Bereich des Plexus sacralis, Dissektion der Paraproktien u. a.) kann im Regelfall nicht Bestandteil des als diagnostische Laparoskopie geplanten Eingriffes sein. Bei entsprechendem klinischen Verdacht auf eine derartige Pathologie ist die Patientin gründlich auf eine solche Intervention vorzubereiten oder – falls nicht erwünscht – der Eingriff zu limitieren und ggf. nach postoperativer Beratung mit der Patientin eher als zweizeitiges Vorgehen zu planen.

Stellenwert Insgesamt stellt die Laparoskopie eine sinnvolle diagnostische Methode dar. Bedacht werden muss allerdings, dass sie nur die intraperitoneale Diagnostik ermöglicht. Retroperitoneale Erkrankungen werden nicht gleichermaßen erfasst.

18.2.8 Zusätzliche operative Diagnostik

Spezielle operativ-diagnostische Maßnahmen bleiben bestimmten Fragestellungen vorbehalten. Einige Autoren empfehlen im

Zusammenhang mit Studien zum bladder pain syndrome, jede Laparoskopie mit einer Zystoskopie zu verbinden. Diese Ansicht wird kontrovers diskutiert, da ohne entsprechende Symptomatik häufig weitgehend unauffällige Verhältnisse in der Zystoskopie gefunden werden (Gowri und Krolkowski 2001).

Unterschiedliche Aussagen bestehen auch zur zusätzlichen Durchführung einer Hysteroskopie. Einige Autoren sind der Meinung, dass hierdurch wichtige Zusatzinformationen über die mögliche Schmerzsache eruiert werden könnten. Gelegentlich kann eine Adenomyosis uteri hysteroskopisch diagnostiziert und bei fokaler Präsentation im Einzelfall bei Kinderwunschpatientinnen sogar transservikal reseziert werden (Keckstein und Ulrich 2004).

18.2.9 Spezielle diagnostische Maßnahmen

Ein spezifischer Verdacht hinsichtlich einer Ursache der chronischen Unterbauchschmerzen kann die Anwendung spezieller Diagnoseinstrumente erforderlich machen. Hierzu gehören z. B. urodynamische Tests beim Urethralesyndrom, Stuhl-diagnostik bei entsprechenden Auffälligkeiten mit Diarrhö oder Hormondiagnostik beim „ovarian remnant syndrome“ (Ng und Trew 2006). In der Routinediagnostik sind solche Diagnoseinstrumente eher unbrauchbar. Wesentlich größere Bedeutung kommt der Anwendung von speziellen Symptomfragebögen zu (Os-Bossagh et al. 2002). Als Beispiel seien hier die Rom-Kriterien zur Diagnostik des chronischen Reizdarmsyndroms genannt (Thompson et al. 1999).

- **Chronische Unterbauchschmerzen bei Adoleszenten sollen zunächst möglichst nicht invasiv diagnostiziert werden, um einer weiteren Chronifizierung und Fixierung auf die Beschwerden vorzubeugen. Eine Ausnahme ist der klinische Verdacht auf Endometriose und andere gynäkologische Organpathologien.**

18.3 Therapie

Durch die zahlreichen Diagnosen, die mit chronischen Unterbauchschmerzen einhergehen können, erklärt sich zum einen die Vielfältigkeit der zur Verfügung stehenden therapeutischen Interventionsmöglichkeiten, zum anderen das uneinheitliche Therapiemanagement dieser Patientinnen (Duffy 2001). Viele der Therapieansätze liefern eher unbefriedigende Ergebnisse, insbesondere hinsichtlich langfristiger Behandlungserfolge. Die Suche nach neuen Therapieansätzen gestaltet sich oft schwierig, was u. a. darauf zurückgeführt werden kann, dass die Pathogenese des chronischen Unterbauchschmerzes noch wenig verstanden ist (Prentice 2000). Die Therapie ist zudem durch das häufige Vorhandensein multipler Einflussfaktoren erschwert (Ghaly und Chien 2000). Trotz der relativ hohen Prävalenz fehlen noch immer Ergebnisse effektiver randomisierter kontrollierter Studien, um den Patientinnen eine optimale Therapie zukommen zu lassen. Die häufigsten Therapieansätze beinhalten Psychotherapie, Laparoskopie, um andere Pathologien auszuschließen, hormonelle Medikation und chirurgische Interventionen zur Nervenblockade.

Derzeit liegen nur vereinzelte randomisierte kontrollierte Studien zu medikamentösen, operativen und psychotherapeutisch-psychosomatischen Therapieansätzen vor. Damit kann anhand der aktuellen Studienlage nur ein niedriger Empfehlungsgrad zur Therapie des chronischen Unterbauchschmerzes gegeben werden. Trotzdem haben sich verschiedene therapeutische Interventionen als sinnvoll und hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirksamkeit als hilfreich erwiesen (AWMF 2015).

18.3.1 Psychosomatische Grundversorgung

Die psychosomatische Grundversorgung soll von Beginn an in das Behandlungskonzept integriert werden. Es sind jedoch alle Formen der Therapie in die Arzt-Patientinnen-Beziehung eingebettet. Durch das Zustandekommen einer therapeutischen Beziehung ergibt sich die Chance für eine adäquate Begleitung der Frau sowohl bei der Diagnostik, insbesondere aber bei der Therapie.

➤ Grundlage der therapeutischen Maßnahmen ist das ärztliche Gespräch unter Einbeziehung biopsychosozialer Gesichtspunkte.

Im Rahmen der psychosomatischen Grundversorgung wird ein komplexes Krankheitsgeschehen in Richtung einer „Gesamtdiagnose“ geklärt, in dem ätiologische Verknüpfungen psychischer und somatischer Krankheitsfaktoren zu erkennen und in ihrer pathogenen Bedeutung zu gewichten sind. Die differenzialdiagnostische Klärung (somatisch, psychisch) wird der Arzt selbst oder unter Hinzuziehung anderer Gebietsärzte bzw. psychologischer Psychotherapeuten vornehmen.

Die seelische Krankenbehandlung in der psychosomatischen Grundversorgung erfolgt mit begrenzter Zielsetzung. In der ärztlichen Realität besteht oft der Wunsch nach mehr Zeit für die ärztliche Diagnostik, Therapie und das Gespräch mit der Patientin. Mit der verbalen Intervention übernimmt der Arzt eine außerordentlich wichtige Aufgabe, die im Hinblick auf Indikationsstellung und Motivation der Patientin und ihres Umfeldes durch keine andere Instanz ersetzt werden kann.

In der psychosomatischen Grundversorgung muss vom Arzt ggf. die Indikationsstellung zur Einleitung einer Psychotherapie geleistet werden. Die Indikation für ein bestimmtes Verfahren kann nur von einem Arzt mit Zusatzbezeichnung „Psychotherapie“ oder „Psychoanalyse“ oder einem Facharzt für Psychotherapeutische Medizin gestellt werden. Die Psychotherapie-Richtlinien legen fest:

- » Die Teilnahme des Arztes an der psychosomatischen Grundversorgung setzt mehrjährige Erfahrung in selbstständiger ärztlicher Tätigkeit, Kenntnisse in der Theorie einer psychosomatisch orientierten Krankheitslehre und reflektierte Erfahrungen über die therapeutische Bedeutung der Arzt-Patient-Beziehung voraus.

Im Rahmen der Gesprächsführung der psychosomatischen Grundversorgung wird geklärt, ob körperliche oder psychosomatische Gesichtspunkte im Vordergrund stehen. Dementsprechend fällt die Weichenstellung für die entsprechenden Therapieformen innerhalb des therapeutischen Arzt-Patientinnen-Verhältnisses aus. Chronifizierte Krankheiten wie der chronische Unterbauchschmerz der Frau bedürfen einer langfristigen Begleitung, da nur in seltenen Fällen durch eine einzige gezielte Intervention eine deutliche therapeutische Besserung oder Heilung zu erreichen ist.

Bei Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen kommt es häufig zu einer gestörten bis hin zur instabilen Arzt-Patientinnen-Beziehung. Der ausbleibende Erfolg der ärztlichen Intervention kann in der Arzt-Patientinnen-Beziehung auch aufseiten des Arztes u. a. zu Unzufriedenheit, Ärger oder Ungeduld führen. Dieses emotionale Erleben kann schwerwiegende Auswirkungen auf die Arzt-Patientinnen-Beziehung haben und zu übereilter invasiver Diagnostik und Therapie führen. Eine Chance, diese „Fälle“ zu vermeiden, sind wiederum Gesprächsführungstechniken der psychosomatischen

Grundversorgung, die einem helfen, u. a. Gegenübertragungsphänomene wahrzunehmen und Belastungen der Arzt-Patientinnen-Beziehung zu vermeiden.

18.3.2 Psychotherapie

Dass psychosomatische Faktoren bei der Ausprägung des Krankheitsbildes „chronischer Unterbauchschmerz“ eine Rolle spielen, konnten viele Studien belegen. Schwierigkeiten ergeben sich häufig daraus, dass viele Hausärzte und Gynäkologen nicht oder nur in ungenügendem Maß über psychosomatische Kenntnisse verfügen und somit einen psychosomatischen Therapieansatz außer Acht lassen. Zudem ist es oft schwierig, Patientinnen mit chronischem Unterbauchschmerz zu einer psychotherapeutischen Behandlung und zu einem psychosomatischen Krankheitsverständnis zu motivieren. Es sollte jedoch angestrebt werden, Psychotherapie frühzeitig in das Behandlungskonzept zu integrieren.

18.3.3 Medikamentöse Therapie

Die pharmakologischen Therapieansätze unterscheiden sich laut Reisner (1997) nicht von denen bei Schmerzen anderer Lokalisation. Diese Tatsache impliziert, dass derzeit keine spezifische medikamentöse Therapie existiert. Scialli (1999) hat die Ergebnisse eines Expertengremiums in den USA veröffentlicht. Hier wird, wenn keine wahrscheinliche Ursache diagnostiziert werden kann, die empirische Anwendung von nicht-steroidalen Analgetika, oralen Kontrazeptiva und evtl. Antibiotika oder Spasmolytika empfohlen. Wenn eine hormonelle Therapie hilft, ist es wahrscheinlich, dass die Patientin an Endometriose oder Adenomyosis erkrankt ist.

18.3.3.1 Analgetika

Analgetika sollen beim chronischen Unterbauchschmerz nicht dauerhaft eingesetzt werden.

Es liegen keine kontrollierten Studien zur Therapie des chronischen Unterbauchschmerzes mit COX2-Hemmern oder nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID) vor. Eine Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo ist nicht nachgewiesen. Eine Behandlung mit COX2-Hemmern und NSAID sollte deshalb nicht erfolgen. Zu Paracetamol, Metamizol oder Opioiden liegen ebenfalls keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit vor, deshalb wird der Einsatz nicht empfohlen.

18.3.3.2 Antidepressiva

Eine antidepressive Medikation, insbesondere bei Vorliegen einer entsprechenden Komorbidität, ist im Einzelfall sinnvoll.

Bei den meisten Veröffentlichungen zur Anwendung und Wirksamkeit einer antidepressiven Therapie handelt es sich jedoch um empirische Daten oder Kasuistiken. Bisher existieren nur 2 randomisierte kontrollierte Studien zur Anwendung von Antidepressiva. Zum einen wurde die Wirkung von Sertralin (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) bei 23 Frauen mit chronischem Unterbauchschmerz untersucht (Engel et al. 1998). Verglichen mit Placebo konnte keine Besserung mit der antidepressiven Medikation erreicht werden. Zum anderen zeigte eine Studie aus Österreich eine signifikante Schmerzreduktion unter Amitriptylin (Sator-Katzenschlager et al. 2005).

In einem älteren Review postulierten die Autoren, dass, auch wenn es keine formale Evidenz für die Wirksamkeit von Antidepressiva bei Patientinnen mit chronischem Unterbauchschmerz gibt, eine empirische Therapie gerechtfertigt sei (Walker et al. 1993). Diese Ansicht wird auch in neueren Publikationen vertreten, da die antidepressive Medikation die Lebensqualität der Patientinnen verbessern könne (Stones und Price 2002). Diese Empfehlungen beinhalten aber immer auch die Forderung nach einer tragfähigen Arzt-Patientin-Beziehung und/oder einem multimodalen Konzept unter Einbeziehung einer Psychotherapie (Stones und Price 2002; Hahn et al. 1989; Walker et al. 1993).

18.3.4 Operative Therapie

Prinzipiell können 2 Intentionen für chirurgische Eingriffe bei chronischen Unterbauchschmerzen festgehalten werden. Zum einen ist eine operative Maßnahme angezeigt – und dann auch häufig erfolgreich –, wenn ein relevanter pathologischer Befund als potenzielle Ursache für die Beschwerden bereits klinisch vermutet wird. Das gilt z. B. insbesondere für die Endometriose, für pelvine Raumforderungen u. a. Zum anderen werden bei chronischen Unterbauchschmerzen Eingriffe durchgeführt, deren rein symptomatischer Effekt auf der Unterbrechung oder Modulation der afferenten Schmerzübertragung aus dem Becken beruht.

18.3.4.1 Adhäsiolektomie

Es existieren zahlreiche Studien zur Effizienz einer laparoskopischen Adhäsiolektomie bei Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen (Chan und Wood 1985; Lamvu et al. 2004). Insgesamt wird die Wirksamkeit einer kompletten oder teilweisen Adhäsiolektomie in der Literatur allerdings kontrovers bewertet.

Die einzige bisher veröffentlichte randomisierte kontrollierte Studie zu diesem Thema zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied bei 100 operierten Patientinnen hinsichtlich der Schmerzreduktion bei einer laparoskopischen Adhäsiolektomie im Vergleich zu einer rein diagnostischen Laparoskopie (Swank et al. 2003). Interessanterweise zeigten aber beide Gruppen eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität. Dass allein die Durchführung einer diagnostischen Laparoskopie ohne intraabdominale, therapeutische Intervention zu einer Schmerzreduktion führen kann, zeigten auch andere Untersuchungen (Baker und Symonds 1992).

Erfolgt die Adhäsiolektomie per laparotomiam, ist der Effekt bei dieser Indikation möglicherweise geringer (Peters et al. 1992). Auch die Technik (scharfe vs. Laser-Dissektion) hat wahrscheinlich keinen entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse (Mecke 1992).

Stellenwert Die Laparoskopie wird als therapeutisches Instrument der Wahl zur operativen Behandlung des chronischen Unterbauchschmerzes der Frau empfohlen. Langzeitdaten zur Effektivität der laparoskopischen Adhäsiole in Bezug auf die Schmerzverbesserung sind nicht verfügbar (van den Beukel et al. 2017).

- **Dabei muss vor wiederholten laparoskopischen Eingriffen bei Patientinnen mit chronischem Unterbauchschmerz gewarnt werden.**

18.3.4.2 Hysterektomie

Die Hysterektomie sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn deutliche Veränderungen dieses Organs (z. B. Uterus myomatosus, Adenomyosis uteri) vorhanden sind. Bei Patientinnen im reproduktiven Alter muss die Indikation besonders streng gestellt werden, da Fragen des Schmerzes mit Fragen der Reproduktion verknüpft sind.

Immer soll berücksichtigt werden, dass die Gebärmutter ein Ort ist, über den sich eine Frau geschlechtsspezifisch und bezüglich ihrer Reproduktion identifiziert. Da bei einem quälenden Unterbauchschmerz die Patientinnen oft eine endgültige, „radikale“ Lösung wünschen, von der sie eine eindeutige Heilung erwarten, bedarf es bei einer Indikationsstellung zur Hysterektomie, dass alle biologischen, psychischen und sozialen Faktoren berücksichtigt werden.

Die Literatur zur Hysterektomie im Zusammenhang mit chronischem Unterbauchschmerz ist begrenzt. Sie sollte als eine endgültige Maßnahme im Zusammenhang mit chronischem Unterbauchschmerz nur durchgeführt werden, wenn ein deutlicher organopathologischer Befund vorhanden ist. Hierbei sind insbesondere das Alter der Patientin und die Familienplanung bei der Indikationsstellung mit einzubeziehen. Bei einer sinnvollen Indikationsstellung kann eine deutliche oder komplette Schmerzreduktion erreicht werden.

18.3.4.3 Operative Verfahren zur Unterbrechung der Schmerzübertragung

■ Präsakrale Neurektomie und uterosakrale Nervenablation (LUNA)

Die Blockade des Plexus hypogastricus superior (präsakrale Neurektomie) wird als palliative Schmerztherapie v. a. bei Malignomen angewendet, konnte seine Wirksamkeit jedoch auch bei mit Schmerzen einhergehenden benignen Erkrankungen (z. B. Endometriose) zeigen (Waldman et al. 1991). Die Effizienz der präsakralen Neurektomie mit oder ohne Durchtrennung der Sakrouterinbänder (LUNA = „laparoscopic uterosacral“ resp. „uterine nerve ablation“) bei chronischem Unterbauchschmerz ist allerdings nicht bewiesen (Vercellini et al. 1991; Perry 2003).

Insgesamt liegen zur präsakralen Neurektomie empirische Daten sowie Beobachtungsstudien vor (z. B. Kim et al. 2007), die eine eindeutige Bewertung der Methode hinsichtlich ihrer Effektivität beim chronischen Unterbauchschmerz bisher nicht erlauben. Sie hat sich in Deutschland nicht durchgesetzt und muss bei dieser Indikation als experimentelle Methode eingeschätzt werden.

In einer randomisierten kontrollierten Studie zur LUNA konnten die Autoren eine Schmerzreduktion für Patientinnen mit Dysmenorrhö, nicht aber für Patientinnen mit nicht zyklischen chronischen Unterbauchschmerzen zeigen (Johnson et al. 2004). Bei Schmerzpatientinnen mit minimaler bis moderater peritonealer Endometriose führte eine LUNA zusätzlich zur laparoskopischen Beseitigung der Implantate nicht zu verbesserten Ergebnissen (Vercellini et al. 2003; Kennedy et al. 2005).

Stellenwert Für die Behandlung beim chronischen Unterbauchschmerz sollen LUNA und präsakrale Neurektomie nicht als Routinemaßnahmen durchgeführt werden.

■ Neuromodulation und Neurolyse

Eine mögliche Methode zur Bekämpfung chronischer Schmerzen ist die Neuromodulation (Stojanovic 2001). Dabei handelt es sich um eine reversible Beeinflussung der neuronalen Transmission. Durch die elektrische Reizung GABAerger Interneurone kommt es zu einer überdimensionalen Steigerung der sensorischen Information mit konsekutiver Modulation im zentralen Nervensystem. Möglicherweise eignet sich die Stimulation peripherer Nerven (PNS) für die Behandlung des Unterbauchschmerzes (Stojanovic 2001). Aboseif et al. (2002) beobachteten durch sakrale Neuromodulation eine Reduktion bei pelvinen Schmerzen, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

Bei retroperitonealer Endometriose mit Infiltration im Bereich des Plexus sacralis resp. N. ischiadicus ist möglicherweise in Einzelfällen eine Besserung bei bisher gegen jede Therapie refraktären, unerträglichen pelvinen Schmerzen durch eine laparoskopische Neurolyse zu erreichen (Possover et al. 2007). Hierbei wird als aktuelle Entwicklung die laparoskopische Neuroavigation eingesetzt (LANN).

Stellenwert Für die Behandlung beim chronischen Unterbauchschmerz sind Neuromodulation und Neurolyse als experimentelle Verfahren zu bezeichnen.

18.3.5 Weitere Therapieansätze

Die eingeschränkte Datenlage lässt keine Bewertung von Verfahren wie Triggerpunktbehandlung, Reflexzonentherapie, Biofeedback, Dehnungstherapie, Osteopathie und Homöopathie hinsichtlich der Therapie chronischer Unterbauchschmerzen zu, wobei bei individuellen Patientinnen eine Wirksamkeit gegeben sein kann.

18.3.6 Multimodales Behandlungskonzept

Ein multimodales Behandlungskonzept wird von vielen Autoren gefordert (u. a. Peters et al. 1991; Wesselmann und Czakanski 2001; Butrick 2007). Man geht davon aus, dass eine rein somatische Behandlung die Überzeugung der Patientinnen stützt, dass die Symptomatik auch rein somatische Ursachen habe. Dies erschwert die Implementierung psychosomatischer Behandlungsansätze (Greimel 1999).

Eine multimodale Schmerztherapie nach dem deutschen Operationen- und Prozedurenschlüssel OPS Ziffer 8–918.x erfordert eine interdisziplinäre Diagnostik durch mindestens 3 Fachdisziplinen (obligatorisch eine psychiatrische, psychosomatische oder psychologische Disziplin). Sie ist durch die gleichzeitige Anwendung von mindestens 3 der folgenden aktiven Therapieverfahren unter ärztlicher Behandlungsleitung definiert:

- Psychotherapie (Verhaltenstherapie, tiefenpsychologisch-fundierte Psychotherapie),
- spezielle Physiotherapie,
- Entspannungsverfahren,
- Ergotherapie,
- medizinische Trainingstherapie,
- sensomotorisches Training,
- Arbeitsplatztraining,
- Kunst- oder Musiktherapie oder sonstige übende Therapien.

Sie umfasst weiter die Überprüfung des Behandlungsverlaufs durch ein standardisiertes therapeutisches Assessment mit interdisziplinärer Teambesprechung.

- **Die Therapie chronischer Unterbauchschmerzen erfordert eine individuell erstellte Behandlungsstrategie und sollte durch ein multimodales Konzept die Implementierung psychosomatischer Therapieansätze gewährleisten.**

18.4 Prävention

Die enormen Kosten, die das Gesundheitssystem jährlich durch die Diagnostik und Therapie chronischer Unterbauchschmerzen belasten, machen eine Prävention wünschenswert. Diese gestaltet sich aber angesichts der oft unklaren oder multifaktoriellen Genese als schwierig.

Präventive Ansätze beim chronischen Unterbauchschmerz der Frau sollen sich auf die körperliche und psychische Gesundheit von Mädchen und Frauen beziehen. Diese Ansätze müssen den biologischen, psychischen, sozialen und kulturellen Hintergrund mit aufnehmen.

18.4.1 Primärprävention

Frauenärzte und Allgemeinärzte sind meist die Primärärzte der Frau und begleiten sie in ihren Lebensphasen. Diese Phasen beginnen mit der Kindheit bzw. Adoleszenz, reichen über Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett, reproduktive Zeit bis zu den Wechseljahren und zum Senium. Diese Lebensphasen können Krisen aufweisen, die immer zugleich auch positiv genutzt werden können. Frauenärzte und Allgemeinärzte sollten aufgrund ihrer Arbeit entsprechend der psychosomatischen Grundversorgung auch psychoedukativ tätig sein. Insofern kann der Frauenarzt eine primärpräventive Stellung einnehmen. Auch eine suffiziente postoperative Schmerztherapie kann primärpräventiv wirksam sein.

18.4.2 Sekundärprävention

Eine nicht geringe Zahl von Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen hat Erfahrungen von physischer und/oder sexueller Gewalt erlebt. Die Einbeziehung dieser Fragen in die allgemeine biopsychosoziale Anamnese kann eine Möglichkeit sein, über Gesprächsangebote zu diesen Gewalterfahrungen spätere Folgen der Traumatisierungen zu

vermeiden. Ein möglicher präventiver Ansatz für chronische Unterbauchschmerzen auf der Ebene von Infektionen kann ein Screening auf Chlamydieninfektionen bei sexuell aktiven Frauen (15- bis 35-Jährige) mit ggf. antibiotischer Sanierung darstellen (Ghaly und Chien 2000; Gray-Swain und Peipert 2006).

Oft wechselt die Patientin schnell den Arzt oder verlangt eine Überweisung für weitere Therapien (Ärzte-Hopping). Zugleich kann durch zu späte Überweisungen an spezialisierte Ärzte eine Chronifizierung erst entstehen. Eine kontinuierliche Arzt-Patientin-Beziehung kann diese beiden negativen Möglichkeiten vermeiden.

Ein Teil der Sekundärprävention stellen Aufklärungsmaterialien, z. B. Flyer für Patientinnen mit chronischem Unterbauchschmerz, dar, damit diese frühzeitig und gezielt diagnostisch und therapeutisch behandelt werden können.

18.4.3 Tertiärprävention

Frauenärzte und Allgemeinärzte können den Arzt-Patientinnen-Kontakt dazu nutzen, unnötige Behandlungen (ungezielte antibiotische Therapie, „schrittweise verstümmelnde Operationen des inneren Genitale“) zu vermeiden. Dies kann eine präventive Maßnahme gegen weitere Chronifizierung darstellen.

Ein besonderer Aspekt bezieht sich auf präventive Aspekte für den Arzt selbst. Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen erzeugen mitunter beim Arzt Gefühle der Inkompetenz und Hoffnungslosigkeit. Hier können Supervision und Balint-Gruppen genutzt werden, um für den Arzt selbst präventiv tätig zu werden.

Zusammengefasst sollten präventive Ansätze beinhalten:

- Betreuung gemäß der psychosomatischen Grundversorgung,
- frühzeitige Implementierung psychosomatischer Ansätze,
- keine überflüssigen medikamentösen Therapien und operativen Eingriffe,

■ **Tab. 18.1** Evidenzbasierte Therapie beim chronischen Unterbauchschmerz

	Art der Empfehlung	Level of Evidence (LOE)	Literatur
Diagnostik	Kein Cochrane Review vorhanden	Entfällt	Entfällt
Therapie	Progesteron (MPA), v. a. in Kombination mit Goserelin	Ia	Cochrane Database of Systematic Reviews: Stones et al. (2000)
	Psychologische Beratung in Kombination mit Ultraschall	Ia	
	Adhäsiole bei schweren Adhäsionen	Ia	
	Multidisziplinärer Therapieansatz	Ia	
	Schreibtherapie	Ia	
	Magnetfeldtherapie	Ia	
Prävention	Kein Cochrane Review vorhanden	Entfällt	Entfällt

- Schulung und Weiterbildung der behandelnden Ärzte,
- mögliche Supervision und Balint-Gruppenarbeit für Ärzte.

18.5 Zusammenfassung und Empfehlungen

Beim chronischen Unterbauchschmerz ist es meist schwierig, dem Schmerz eine eindeutige Diagnose zuzuordnen. Sowohl körperliche als auch psychosoziale Faktoren sind in einer Zusammenschau zu sehen und im Einzelfall zu gewichten. Zentral in der Behandlung von chronischen Unterbauchschmerzpatientinnen ist die Arzt-Patientinnen-Beziehung. Psychosomatische Zusammenhänge sollten der Patientin im Sinne der Gesprächsführung gemäß psychosomatischer Grundversorgung verdeutlicht werden. Eine mögliche psychische Beteiligung an den Schmerzen wird häufig nur unzureichend berücksichtigt. Schon die Diagnostik sollte interdisziplinär erfolgen.

Als invasive Diagnostik und ggf. Therapie ist die Laparoskopie unverzichtbar. Die häufigsten Therapieansätze beinhalten

Psychotherapie, Laparoskopie, um andere Pathologien auszuschließen, hormonelle Medikation und chirurgische Interventionen zur Nervenblockade.

Es liegen nur vereinzelte randomisierte kontrollierte Studien zu medikamentösen, operativen und psychotherapeutisch-psychosomatischen Therapieansätzen vor. Dennoch wird ein multimodales Behandlungskonzept inzwischen von vielen Autoren gefordert und erscheint vielversprechend.

■ Level of Evidence (LOE)

Die evidenzbasierte Therapie beim chronischen Unterbauchschmerz zeigt ■ Tab. 18.1 in der Übersicht.

Literatur

- Aboseif S, Tamaddon K, Chalfin S, Freedman S, Kaptein J (2002) Sacral neuromodulation as an effective treatment for refractory pelvic floor dysfunction. *Urology* 60(1): 52–56 (Level 2b)
- AWMF Leitlinie (2015) Der chronische Unterbauchschmerz der Frau ► <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/016-001.html> (Stand: 16.10.2017) (Guideline)

- Baker PN, Symonds EM (1992) The resolution of chronic pelvic pain after normal laparoscopy findings. *Am J Obstet Gynecol* 166(3):835–836 (Level 2b)
- Butrick CW (2007) Chronic pelvic pain: how many surgeries are enough? *Clin Obstet Gynecol* 50(2):412–424 (Allgemeines Review)
- Chan CL, Wood C (1985) Pelvic adhesiolysis – the assessment of symptom relief by 100 patients. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 25(4):295–298 (Level 2b)
- Cunanan RG Jr, Courey NG, Lippes J (1983) Laparoscopic findings in patients with pelvic pain. *Am J Obstet Gynecol* 146(5):589–591 (Level 2b)
- Duffy S (2001) Chronic pelvic pain: defining the scope of the problem. *Int J Gynaecol Obstet* 74(1):S3–S7 (Allgemeiner Review)
- Dwarakanath LS, Persad PS, Khan KS (1998) Role of laparoscopy in the management of chronic pelvic pain. *Hosp Med* 59(8):627–631 (Allgemeines Review)
- Egle UT (1993) Die biographische Anamnese als diagnostische Grundlage im Rahmen eines bio-psycho-sozialen Schmerzverständnisses. In: Egle UT, Hoffmann SO (Hrsg) *Der Schmerzkranken. Grundlagen, Pathogenese, Klinik und Therapie chronischer Schmerzen aus bio-psycho-sozialer Sicht*. Schattauer, Stuttgart, S 182 (Level 5)
- Engel CC Jr, Walker EA, Engel AL, Bullis J, Armstrong A (1998) A randomized, double-blind crossover trial of sertraline in women with chronic pelvic pain. *J Psychosom Res* 44(2):203–207 (Level 1b)
- Ghaly AF, Chien PW (2000) Chronic pelvic pain: clinical dilemma or clinician's nightmare. *Sex Transm Infect* 76(6):419–425 (Allgemeiner Review)
- Gowri V, Krolkowski A (2001) Chronic pelvic pain. Laparoscopic and cystoscopic findings. *Saudi Med J* 22(9):769–770 (Level 4)
- Gray-Swain MR, Peipert JF (2006) Pelvic inflammatory disease in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 18(5):503–510 (Allgemeiner Review)
- Greimel ER (1999) Unterbauchschmerzen ohne Organbefund – ein Leitsymptom für somatoforme Störungen? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 59:458–464 (Level 4)
- Greimel ER, Thiel I (1999) Psychological treatment aspects of chronic pelvic pain in the woman. *Wien Med Wochenschr* 149(13):383–387 (Level 5)
- Hahn MB, Jones MM, Carron H (1989) Idiopathic pelvic pain. The relationship to depression. *Postgrad Med* 85(4):263–266, 268, 270 (Allgemeines Review)
- Harris RD, Holtzman SR, Poppe AM (2000) Clinical outcome in female patients with pelvic pain and normal pelvic US findings. *Radiology* 216(2):440–443 (Level 2b)
- Howard FM (2000) The role of laparoscopy as a diagnostic tool in chronic pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 14(3):467–494 (Allgemeiner Review)
- Johnson NP, Farquhar CM, Crossley S, Yu Y, Van Peperstraten AM, Sprecher M et al (2004) A double-blind randomised controlled trial of laparoscopic uterine nerve ablation for women with chronic pelvic pain. *Br J Obstet Gynaecol* 111(9):950–959 (Level 1b)
- Keckstein J, Ulrich U (2004) Endokrine und operative Therapie der Adenomyosis. *Gynäkol Endokrinol* 2:11–18 (Level 4)
- Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R et al (2005) ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 20(10):2698–2704 (Guideline)
- Kim SW, Paick JS, Ku JH (2007) Percutaneous posterior tibial nerve stimulation in patients with chronic pelvic pain: a preliminary study. *Urol Int* 78(1):58–62 (Level 2b)
- Lamvu G, Tu F, As-Sanie S, Zolnoun D, Steege JF (2004) The role of laparoscopy in the diagnosis and treatment of conditions associated with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 31(3):619–630 (Allgemeines Review)
- Mecke H (1992) Pelviscopic adhesiolysis in chronic pelvic pain – laser versus conventional techniques. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 52(1):47–50 (Level 2b)
- Nagel B, Gerbershagen HU, Lindena G, Pfingsten M (2002) Development and evaluation of the multidimensional German pain questionnaire. *Schmerz* 16(4):263–270
- Ng C, Trew G (2006) Common Causes and protocol for investigation of chronic pelvic pain. In: Li TC, Ledger WL (Hrsg) *chronic pelvic pain*. Taylor & Francis, Abingdon, S 15–36 (Allgemeines Review)
- Os-Bossagh P, Pols T, Hop WC, Nelemans T, Erdmann W, Drogendijk AC et al (2002) Questionnaire as diagnostic tool in chronic pelvic pain (CPP): a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 103(2):173–178 (Level 4)
- Perry CP (2003) Peripheral neuropathies and pelvic pain: diagnosis and management. *Clin Obstet Gynecol* 46(4):789–796 (Allgemeiner Review)
- Peters AA, van Dorst E, Jellis B, van Zuuren E, Hermans J, Trimboos JB (1991) A randomized clinical trial to compare two different approaches in women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 77(5):740–744 (Level 1b)
- Peters AA, Trimboos-Kemper GC, Admiraal C, Trimboos JB, Hermans J (1992) A randomized clinical trial on the benefit of adhesiolysis in patients with intraperitoneal adhesions and chronic pelvic pain. *Br J Obstet Gynaecol* 99(1):59–62 (Level 1b)
- Porpora MG, Gomel V (1997) The role of laparoscopy in the management of pelvic pain in women of reproductive age. *Fertil Steril* 68(5):765–779 (Allgemeines Review)

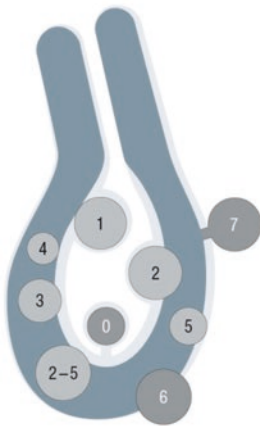
- Possover M, Baekelandt J, Flaskamp C, Li D, Chiantera V (2007) Laparoscopic neurolysis of the sacral plexus and the sciatic nerve for extensive endometriosis of the pelvic wall. *Minim Invasive Neurosurg* 50(1):33–36 (Level 3)
- Prentice A (2000) Medical management of chronic pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 14(3):495–499 (Allgemeiner Review)
- Reisner LA (1997) Etiology and management of chronic pelvic pain syndromes. *J Pharmaceut Care Pain Symptom Control* 5(4):31–48 (Allgemeines Review)
- Richter HE, Holley RL, Chandraiah S, Varner RE (1998) Laparoscopic and psychologic evaluation of women with chronic pelvic pain. *Int J Psychiat Med* 28(2):243–253
- Sator-Katzenschlager SM, Scharbert G, Kress HG, Frickay N, Ellend A, Gleiss A et al (2005) Chronic pelvic pain treated with gabapentin and amitriptyline: a randomized controlled pilot study. *Wien Klin Wochenschr* 117(21–22):761–768 (Level 1b)
- Scialli AR (1999) Evaluating chronic pelvic pain. A consensus recommendation. *Pelvic Pain Expert Working Group. J Reprod Med* 44(11):945–952 (Guideline)
- Stojanovic MP (2001) Stimulation methods for neuropathic pain control. *Curr Pain Headache Rep* 5(2):130–137 (Allgemeines Review)
- Stones RW, Price C (2002) Health services for women with chronic pelvic pain. *J R Soc Med* 95(11):531–535 (Allgemeines Review)
- Stones W, Cheong YC, Howard FM (2000) Interventions for treating chronic pelvic pain in women. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD000387
- Swank DJ, Swank-Bordewijk SC, Hop WC, van Erp WF, Janssen IM, Bonjer HJ et al (2003) Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multi-centre trial. *Lancet* 361(9365):1247–1251 (Level 1b)
- Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA (1999) Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 45(Suppl 2):II43–II47 (Guideline)
- van den Beukel BA, de Ree R, van Leuven S, Bakum EA, Strik C, van Goor H, Ten Broek RPG (2017) Surgical treatment of adhesion-related chronic abdominal and pelvic pain after gynaecological and general surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 23 (3): 276–288 (Allgemeines Review)
- Vercellini P, Fedele L, Molteni P, Arcaini L, Bianchi S, Candiani GB (1990) Laparoscopy in the diagnosis of gynecologic chronic pelvic pain. *Int J Gynaecol Obstet* 32(3):261–265 (Level 4)
- Vercellini P, Fedele L, Bianchi S, Candiani GB (1991) Pelvic denervation for chronic pain associated with endometriosis: fact or fancy? *Am J Obstet Gynecol* 165(3):745–749 (Allgemeiner Review)
- Vercellini P, Aimi G, Busacca M, Apolone G, Uglietti A, Crosignani PG (2003) Laparoscopic uterosacral ligament resection for dysmenorrhea associated with endometriosis: results of a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 80(2):310–319 (Level 1b)
- Waldman SD, Wilson WL, Kreps RD (1991) Superior hypogastric plexus block using a single needle and computed tomography guidance: description of a modified technique. *Reg Anesth* 16 (5): 286–287 (Level 2b)
- Walker EA, Sullivan MD, Stenchever MA (1993) Use of antidepressants in the management of women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 20(4):743–751 (Allgemeiner Review)
- Weidner K, Neumann A, Siedentopf F, Siepmann T, Brünahl CA (2015) Chronischer Unterbauchschmerz: Die Bedeutung der Schmerzanamnese. *Frauenarzt* 56(11):982–988
- Wesselmann U, Czakanski PP (2001) Pelvic pain: a chronic visceral pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep* 5(1):13–19 (Allgemeiner Review)



Uterus myomatosus

Martin Sillem

- 19.1 Definition und Epidemiologie – 268**
- 19.2 Anamnese und Diagnostik – 268**
- 19.3 Medikamentöse Therapie – 269**
- 19.4 Operative Therapie – 269**
 - 19.4.1 Hysteroskopische Techniken – 269
 - 19.4.2 Myomenukleation – 270
 - 19.4.3 Hysterektomie – 270
- 19.5 Uteruserhaltende interventionelle Therapien – 271**
- 19.6 Myome und Fertilität – 271**
- 19.7 Leitlinien und Evidenz – 271**
 - Literatur – 271**



Klassifikation von Myomen	Definition
SM – submukös	0: gestielt ins Cavum uteri reichend 1: < 50 % intramural 2: ≥ 50 % intramural
0 – („others“) Sonstiges	3: 100 % intramural, Kontakt zum Endometrium 4: intramural 5: subserös, ≥ 50 % intramural 6: subserös, < 50 % intramural 7: subserös gestielt in die Peritonealhöhle reichend 8: Sonstiges (z. B. zervikal, intraligamentär)
Hybridmyome (Kontakt zum Endometrium und zur Serosa)	Die Nomenklatur berücksichtigt erst die Beziehung zum Endometrium und dann zur Serosa, z. B. „2–5“ steht für ein Myom, dessen Durchmesser weniger als die Hälfte des Cavum uteri bzw. die Peritonealhöhle erreicht.

■ Abb. 19.1: FIGO-Klassifikation für Myome, modifiziert nach Munro et al. (2011)

19.1 Definition und Epidemiologie

Myom

Myome (im klinischen englischen Sprachgebrauch „fibroids“) sind gutartige mesenchymale Tumoren des Myometriums. Aus der Erkenntnis heraus, dass der Sitz eines Myoms ganz erheblich zu seiner klinischen Relevanz beiträgt, hat die FIGO die Nomenklatur von Wamsteker im Hinblick auf intramurale, subseröse und gestielte Myome erweitert (■ Abb. 19.1).

Erkrankungsrisiko steigt mit fortschreitendem Lebensalter und steigendem Body-Mass-Index (signifikant erhöht ab einem BMI von >25). Die Kosten der Erkrankung für das Gesundheitssystem dürften erheblich sein, genaue Zahlen für Deutschland liegen aber nicht vor. Leiomyosarkome des Uterus sind sehr selten. Sie entstehen wahrscheinlich nicht aus Myomen und (prämenopausal) wachsende Myome sind kein Hinweis auf Bösartigkeit. Eine präoperative Unterscheidung zwischen Myom und Myosarkom ist nicht möglich.

19.2 Anamnese und Diagnostik

Die Tumoren gelten als die häufigste gutartige Erkrankung des weiblichen Genitale. Die genaue Inzidenz der uterinen Myome ist unklar. Während sie allgemein auf bis zu 40 % bei über 40-jährigen Frauen geschätzt wird, fand eine schwedische Arbeitsgruppe in einer zufälligen Stichprobe von Sonografien bei 335 beschwerdefreien Frauen nur eine Prävalenz von 5,4 % (7,8 % bei 33- bis 40-Jährigen). Die Inzidenz an selbstberichteten gutartigen Tumoren des Uterus in Deutschland betrug 27 pro 100.000 Frauenjahre gegenüber 34 pro 1000 (!) Frauenjahre in einer amerikanischen Studie bei schwarzen Frauen. Das

Wichtigste Symptom des Uterus myomatosus sind Blutungsstörungen (Hypermenorrhö, Menorrhagie, Dysmenorrhö), gelegentlich auch Druckgefühl auf Blase oder Mastdarm. Diese Symptome sind bei Frauen mit Myomen etwa doppelt so häufig wie bei Frauen ohne Myome. Wahrscheinlich ist andererseits die überwiegende Zahl der Frauen mit kleinen oder subserösen Myomen asymptomatisch, was bedeutet, dass die Kausalität zwischen Beschwerden und Befund sorgfältig geprüft werden muss.

Bei der klinischen Untersuchung wird man auf Größe und Mobilität des Uterus

achten. Die transvaginale Sonografie ist die entscheidende Methode zur Bestimmung der Uterusgröße und zur Klärung der Lagebeziehung der Myome zum Cavum uteri. Bei sehr großen Myomen kann die ergänzende abdominale Sonografie erforderlich sein; weitere bildgebende Verfahren sind i. d. R. entbehrlich.

Wenn prämenopausale abnorme Blutungen sich nicht medikamentös regulieren lassen oder solche Blutungen postmenopausal auftreten, ist die Hysteroskopie und Abrasio indiziert. Zur sicheren Abgrenzung eines gestielten Myoms von einem soliden Adnextumor muss gelegentlich laparoskopiert werden.

19.3 Medikamentöse Therapie

Orale Antikonzeptiva werden sehr häufig zur Therapie dysfunktioneller Blutungen eingesetzt. Die Verbreitung und Akzeptanz dieser Praxis steht in auffälligem Kontrast zu der verfügbaren Evidenz ihrer Wirksamkeit. Es wurden immer wieder Bedenken formuliert, dass orale Kontrazeptiva das Wachstum von Myomen anregen; hierfür gibt es in der Literatur aber keine Belege. Monophasische Präparate können im Langzyklus eingesetzt werden, wodurch sich eine Reihe menstruationsbedingter Beschwerden günstig beeinflussen lassen.

Ulipristal hat in zahlreichen Studien seine Wirksamkeit in Bezug auf eine rasche und substanzielle Reduktion der Blutungsstärke und in etwas geringerem Maße auch auf die Größe von Myomen gezeigt. Die Effekte sind im Gegensatz zu den älteren Substanzen bei einem Teil der Patientinnen auch nach Ende der Therapie noch nachweisbar, die Therapie kann auch wiederholt werden. Ein weiterer selektiver Progesteronrezeptor-Modulator, Vilaprisan, zeigte in einer Phase-2b-Studie sehr ähnliche Eigenschaften.

Ulipristal darf seit dem Bekanntwerden von Leberschäden, von denen vier zu einer

Transplantation führten, nur noch unter strenger Überwachung durch mit dem Medikament vertraute Ärzte angewendet werden. Diese Leberschäden wurden bekannt, nachdem über 750.000 Frauen mit der Substanz behandelt worden waren. Es gibt nur wenige Schätzungen, wie hoch die Mortalität bei elektiven Hysterektomien ist, etwa 0,2 % könnten realistisch sein. Wenn man annimmt, dass etwa ein Drittel der Frauen nach Ulipristal keine Hysterektomie mehr brauchen, stünden also 500 vermiedene Todesfälle in der Risikoabwägung 4 Lebertransplantationen gegenüber.

Bei den nicht-hormonellen Therapien spielen die nonsteroidalen Entzündungshemmer eine wichtige Rolle; Mefenaminsäure scheint besonders wirksam zu sein. Eine weitere effektive, aber kostspielige Therapie besteht in der Gabe von Tranexamsäure (Cyclokapron). Als seltene Nebenwirkungen sind thromboembolische Ereignisse und Störungen des Farbensehens anzuführen.

Einige wenige Untersuchungen haben medikamentöse mit operativen Therapien verglichen. Orale hormonelle Therapien waren weniger effektiv als die hysteroskopische Endometriumresektion, während sich die Einlage eines levonorgestrelhaltigen intrauterinen Systems bezüglich der Erfolgsrate nicht von der Endometriumablation unterschied.

19.4 Operative Therapie

19.4.1 Hysteroskopische Techniken

Submuköse Myome sind einer hysteroskopischen Resektion zugänglich. Man unterscheidet unter technischen und prognostischen Gesichtspunkten nach Wamsteker:

- Myome vom Typ 0 (gestielt),
- Myome vom Typ 1 (breitbasig aufsitzend),
- Myome vom Typ 2 (größter Durchmesser intramural).

Die Rate sowohl an symptomatischen Rezidiven als auch an erneuten Myomen liegt bei 20–30 % nach 3 Jahren. Ob die Entfernung von submukösen Myomen bei Patientinnen mit Fertilitätsproblemen die Wahrscheinlichkeit für das Austragen einer Schwangerschaft erhöht, ist umstritten. Eine generelle Vorbehandlung mit einem GnRH-Analogon bringt keine Vorteile.

Stellt die Hypermenorrhö das Hauptsymptom der Patientin dar und ist das Cavum uteri nicht durch das Myom deformiert, so kann auch eine Endometriumablation erwogen werden. Die Ergebnisse für die Rollerballablation und die elektrische Schlinge sind vergleichbar. Es existiert darüber hinaus eine Anzahl „blinder“ Verfahren zur physikalischen Endometriumdestruktion, die ebenfalls vergleichbare Erfolgsraten aufweisen. Die Handhabung ist hier einfacher, es handelt sich aber um kostspielige Einmalsysteme. Etwa 15 % der so behandelten Patientinnen unterziehen sich in den 5 Jahren nach dem Eingriff dennoch einer Hysterektomie. Die Vorteile einer Vorbehandlung mit einem GnRH-Analogon sind gering; andere Medikamente haben keinen Vorteil gegenüber Placebo, wenn der Eingriff in der 1. Zyklushälfte durchgeführt wird. Insgesamt kann mit hysteroskopischen Techniken bei einem Teil der Patientinnen mit kleinem Uterus myomatosus die Hysterektomie vermieden werden.

19.4.2 Myomenukleation

Isolierte Myome des Uterus können organerhaltend operiert werden. Die Operation kann mit gleich guten Ergebnissen entweder per (Mini-)Laparotomie oder per Laparoskopie durchgeführt werden. Die Rezidivrate nach 2 Jahren beträgt etwa 20 %. Eine Vorbehandlung mit einem GnRH-Analogon bringt operationstechnisch kaum Vorteile; falls eine Eisenmangelanämie besteht, wird diese allerdings günstig beeinflusst.

Die isolierte laparoskopische Unterbindung der A. uterina ist derzeit noch ein experimentelles Verfahren.

19.4.3 Hysterektomie

Etwa 40 % aller Frauen über 60 sind in Deutschland hysterektomiert; in den USA beträgt die jährliche Hysterektomierate 5,5 pro 1000 Frauen. Während dort 1997 63 % der Frauen abdominal, 10 % laparoskopisch und der Rest vaginal operiert wurden, existieren vergleichbare Zahlen für Europa nicht; der Anteil an vaginalen Hysterektomien dürfte hier jedoch deutlich höher, etwa bei 2/3, liegen.

Im Vergleich zwischen abdominalem und vaginalem Zugangsweg schneidet die vaginale Hysterektomie in allen Studien bezüglich Operationsdauer, Morbidität, Analgetikaverbrauch und Rekonvaleszenz besser ab. Limitiert wird die Methode (neben der operativen Schule) durch sehr große Uteri, Nulliparität und vorangegangene Operationen im kleinen Becken.

Bei den laparoskopischen Operationsverfahren unterscheidet man zwischen

- der laparoskopisch assistierten vaginalen,
- der totalen laparoskopischen und
- der laparoskopischen suprazervikalen Hysterektomie.

Auch diese Verfahren sind der abdominalen Hysterektomie überlegen. Die berichtete Komplikationsrate (Ureter) und der logistische Aufwand liegen über denen bei anderen Verfahren; der Analgetikaverbrauch ist etwas niedriger als bei der vaginalen Hysterektomie. Für die Annahme, das Belassen der Zervix sei günstig für die Beckenbodenfunktion, fehlen Beweise. Überwiegend wird die Meinung geäußert, die laparoskopischen Methoden eigneten sich v. a. zur Reduktion der Rate an abdominalen Hysterektomien.

Verglichen mit nichtoperativen Therapien weist die Hysterektomie bessere Ergebnisse

bezüglich der Lebensqualität auf; neu auftretende Probleme, insbesondere bei der Sexualität, sind selten.

19.5 Uteruserhaltende interventionelle Therapien

Die Uterusarterienembolisation (UAE) stellt eine nicht-operative Option zur Behandlung von Myomen dar. Die kurzfristigen Ergebnisse für Patientinnenzufriedenheit sind mit der Hysterektomie vergleichbar. In einer 10-Jahres-Verlaufsbeobachtung nach randomisierter Zuordnung zu Hysterektomie oder UAE unterzog sich ein Drittel der Patientinnen nach UAE später doch einer HE. Die Methode ist nicht die erste Wahl bei noch bestehendem Kinderwunsch.

Eine weitere Möglichkeit stellt der MRT-gesteuerte, hochfokussierte Ultraschall dar. In einer kleinen Pilotstudie wurde auch hier ein Drittel der behandelten Frauen im weiteren Verlauf hysterektomiert. Zahlreiche absolute und relative Kontraindikationen sind zu beachten.

Als neueste Methode hat die transzervikale Radiofrequenzablation das Spektrum bereichert. Hier können die Myome über einen transzervikal in das Cavum eingeführten Ultraschallkopf angesteuert und denaturiert werden.

19.6 Myome und Fertilität

Ob Myome einen (vom Alter unabhängigen) Sterilitäts- oder Infertilitätsfaktor darstellen, ist unklar.

Die Ergebnisse bei der In-vitro-Fertilisation scheinen besser zu sein, wenn (insbesondere submuköse) Myome vor der Stimulationsbehandlung entfernt werden. Auch die Rate an erneuten Aborten ist nach hysteroskopischer Resektion von Momen reduziert.

In der Schwangerschaft führen Myome jedoch häufiger zu vorzeitigen Wehen, Lageanomalien und vorzeitiger Plazentalösung.

Obwohl diesbezüglich Daten fehlen, sollte die Indikation zur primären Sectio nach Myomenukleation großzügig gestellt werden, um der Gefahr einer Uterusruptur vorzubeugen.

19.7 Leitlinien und Evidenz

- Leitlinien:
- Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen S3-Leitlinie AWMF-Nummer 015/070
► https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/015_D_Ges_fuer_Gynaekologie_und_Geburtshilfe/015-070d_S3_Indikation_Methodik_Hysterektomie_2016-11.pdf
- ASRM Practice Committee (2008): „Myomas and Reproductive Function“.
- Cochrane Database:
- Griffiths et al. (2006),
- Gupta et al. (2006),
- Lethaby et al. (1999, 2000a, b, c, 2001, 2006, 2009).

Literatur

- ASRM (American Society for Reproductive Medicine) Practice Committee (2008) Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 90:S125–S130
- Griffiths AN, D'Angelo A, Amso NN (2006) Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD003857. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003857.pub2>
- Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M (2006) Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* Issue 1: CD005073. DOI: 10.1002/14651858.CD005073.pub2
- Lethaby A, Shepperd S, Farquhar C, Cooke I (1999) Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000329. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000329>
- Lethaby A, Farquhar C, Cooke I (2000a) Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD000249. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000249>
- Lethaby A, Irvine G, Cameron I (2000b) Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001016

- Lethaby AE, Cooke I, Rees M (2000c) Progesterone/progestogen releasing intrauterine systems versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD002126
- Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter MC (2001) Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000547. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000547>
- Lethaby A, Ivanova V, Johnson N (2006) Total versus subtotal hysterectomy for benign gynaecological conditions. *Cochrane Database of Systematic Rev* 2:CD004993. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004993.pub2>
- Lethaby A, Hickey M, Garry R, Penninx J (2009) Endometrial resection/ablation techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Rev* 4:CD001501. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001501.pub3>
- Powell M, Dutta D (2016) Esmya® and the PEARL studies: a review. *Womens Health (Lond)*. 12(6):544–548
- Weiterführende Literatur**
- Agostini A, Bretelle F, Cravello L, Maisonneuve AS, Roger V, Blanc B (2003) Vaginal hysterectomy in nulliparous women without prolapse: a prospective comparative study. *BJOG* 110(5):515–518
- Borgfeldt C, Andolf E (2000) Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25–40 years. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79(3):202–207
- Boujida VH, Philippsen T, Pelle J, Joergensen JC (2002) Five-year follow-up of endometrial ablation: endometrial coagulation versus endometrial resection. *Obstet Gynecol* 99(6):988–992
- Bulletti C, Ziegler D, Levi Setti P, Cicinelli E, Polli V, Stefanetti M (2004) Myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization. *Ann NY Acad Sci* 1034:84–92
- Campo S, Campo V, Gambadauro P (2005) Short-term and long-term results of resectoscopic myomectomy with and without pretreatment with GnRH analogs in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84(8):756–760
- Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ Jr (1994a) The Maine Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 83(4):556–565
- Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ (1994b) The Maine Women's Health Study: II. Outcomes of nonsurgical management of leiomyomas, abnormal bleeding, and chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 83(4):566–572
- Cooper KG, Parkin DE, Garratt AM, Grant AM (1999) Two-year follow up of women randomised to medical management or transcervical resection of the endometrium for heavy menstrual loss: clinical and quality of life outcomes. *Br J Obstet Gynaecol* 106(3):258–265
- Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM (2000) Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol* 95:764–769
- Crosignani PG, Vercellini P, Apolone G, De Giorgi O, Cortesi I, Meschia M (1997) Endometrial resection versus vaginal hysterectomy for menorrhagia: long-term clinical and quality-of-life outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 177(1):95–101
- David M, Matzko M (2017) Magnetresonanzzgeführter fokussierter Ultraschall zur Myombehandlung – Ergebnisse des 3. radiologisch-gynäkologischen Expertentreffens Fortschr Röntgenstr 189(06): 515–518
- de Bruijn AM, Ankum WM, Reekers JA et al (2016) Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 10-year outcomes from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol* 215(6):745
- Deval B, Rafii A, Soriano D, Samain E, Levardon M, Darai E (2003) Morbidity of vaginal hysterectomy for benign tumors as a function of uterine weight. *J Reprod Med* 48(6):435–440
- Emanuel MH, Wamsteker K, Hart AA, Metz G, Lammes FB (1999) Long-term results of hysteroscopic myomectomy for abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 93(5 Pt 1):743–748
- Farquhar CM, Steiner CA (2002) Hysterectomy rates in the United States 1990–1997. *Obstet Gynecol* 99(2):229–234
- Fernandez H, Sefrioui O, Virelizier C, Gervaise A, Gornel V, Frydman R (2001) Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. *Hum Reprod* 16(7):1489–1492
- Heinemann K, Thiel C, Mohner S et al (2003) Benign gynecological tumors: estimated incidence. Results of the German Cohort Study on Women's Health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 107(1):78–80
- Hindley J, Gedroyc WM, Regan L et al (2004) MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. *AJR Am J Roentgenol* 183(6):1713–1719. Erratum in *AJR* (2005) *Am J Roentgenol* 184(1):348
- Hurst BS, Matthews ML, Marshburn PB (2005) Laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. *Fertil Steril* 83(1):1–23
- Iyer V, Farquhar C, Jepson R (2000) Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000154 29.09.12 – 08:02 Wacker-018-zum-lmp--Uterus_myomatosus.docm Seite 5 von 6
- Johnson N, Barlow D, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R (2005) Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003677

- Lethaby A, Augood C, Duckitt K (2002) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000400
- Marchionni M, Fambrini M, Zambelli V, Scarselli G, Susini T (2004) Reproductive performance before and after abdominal myomectomy: a retrospective analysis. *Fertil Steril* 82(1):154–159
- Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C (2003) Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD003855
- Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB et al (1998a) A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 70(3):432–439
- Marshall LM, Spiegelman D, Manson JE et al (1998b) Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women in relation to body size and cigarette smoking. *Epidemiology* 9(5):511–517
- Marziani R, Mossa B, Ebano V, Perniola G, Melluso J, Napolitano C (2005) Transcervical hysteroscopic myomectomy: long-term effects on abnormal uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol* 32(1):23–26
- Melis A, Buisson S, Lutz JM, Salvat J (2005) Factors considered to choose type of a hysterectomy for benign uterus lesions (excluding prolapsus and obstetrical indications). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 34(3 Pt 1):241–251
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS et al (2011) FIGO classification system (PALM-COEN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 113(1):3–13
- Nascimento MC, Kelley A, Martitsch C, Weidner I, Obermair A (2005) Postoperative analgesic requirements – total laparoscopic hysterectomy versus vaginal hysterectomy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 45(2):140–143
- Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R, van Voorst S, Mol BWJ, Kluivers KB (2009b) Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database of Systematic Rev Issue* 3:CD003677. ► <http://doi.org/10.1002/14651858.CD003677.pub4>
- O'Connor H, Broadbent JA, Magos AL, McPherson K (1997) Medical Research Council randomised trial of endometrial resection versus hysterectomy in management of menorrhagia. *Lancet* 349(9056):897–901
- Paparella P, Sizzi O, Rossetti A, De Benedittis F, Paparella R (2004) Vaginal hysterectomy in generally considered contraindications to vaginal surgery. *Arch Gynecol Obstet* 270(2):104–109
- Pron G, Bennett J, Common A et al (2003) The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertil Steril* 79(1):120–127
- Pron G, Mocarski E, Bennett J et al (2003b) Tolerance, hospital stay, and recovery after uterine artery embolization for fibroids: the Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. *J Vasc Interv Radiol* 14(10):1243–1250
- Pron G, Mocarski E, Cohen M et al (2003c) Hysterectomy for complications after uterine artery embolization for leiomyoma: results of a Canadian multicenter clinical trial. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 10(1):99–106
- Rauramo I, Elo I, Istre O (2004) Long-term treatment of menorrhagia with levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Obstet Gynecol* 104(6):1314–1321
- Ribeiro SC, Ribeiro RM, Santos NC, Pinotti JA (2003) A randomized study of total abdominal, vaginal and laparoscopic hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 83(1):37–43
- Rossetti A, Sizzi O, Soranna L, Cucinelli F, Mancuso S, Lanzone A (2001) Long-term results of laparoscopic myomectomy: recurrence rate in comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 16(4):770–774 29.09.12 – 08:02 Wacker-018-zum-Imp--Uterus_myomatosus.docm Seite 6 von 6
- Sheiner E, Bashiri A, Levy A, Hershkovitz R, Katz M, Mazor M (2004) Obstetric characteristics and perinatal outcome of pregnancies with uterine leiomyomas. *J Reprod Med* 49(3):182–186
- Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG (2007) Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update* 13(5):46576
- Sowter MC, Lethaby A, Singla AA (2002) Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD001124
- Vercellini P, Zaina B, Yaylayan L, Pisacreta A, De Giorgi O, Crosignani PG (1999) Hysteroscopic myomectomy: longterm effects on menstrual pattern and fertility. *Obstet Gynecol* 94(3):341–347
- Wise LA, Palmer JR, Stewart EA, Rosenberg L (2005) Age-specific incidence rates for self-reported uterine leiomyomata in the Black Women's Health Study. *Obstet Gynecol* 105(3):563–568



Endometriose

Martin Sillem

- 20.1 Einleitung – 276**
- 20.2 Basisdiagnostik – 276**
 - 20.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung – 276
 - 20.2.2 Laboruntersuchungen – 276
 - 20.2.3 Apparative Diagnostik – 276
 - 20.2.4 Invasive Diagnostik – 278
 - 20.2.5 Differenzialdiagnose – 278
- 20.3 Medikamentöse Therapie – 279**
 - 20.3.1 Orale Kontrazeptiva – 279
 - 20.3.2 Gestagene – 279
 - 20.3.3 GnRH-Analoga – 279
 - 20.3.4 Intrauterines Levonorgestrel – 279
 - 20.3.5 Analgetika – 280
- 20.4 Operative Therapie – 280**
 - 20.4.1 Peritoneale Endometriose – 280
 - 20.4.2 Ovarialendometriome – 280
 - 20.4.3 Infiltrierende Endometriose – 280
 - 20.4.4 Adenomyosis uteri – 280
- 20.5 Endometriose und Sterilität – 281**
- 20.6 Zusammenfassung und Empfehlungen – 281**
- Literatur – 281**

20.1 Einleitung

Endometriose ist eine gutartige Erkrankung, definiert als das Auftreten von Gebärmutter-schleimhaut außerhalb der Gebärmutterhöhle. Da die Erkrankung nur invasiv definitiv diagnostiziert werden kann, ist die genaue Prävalenz unklar; man schätzt, dass 5–10 % der Frauen im gebärfähigen Alter eine behandlungsbedürftige Endometriose aufweisen. Die genaue Ursache ist ebenfalls unklar, wahrscheinlich spielt die Verschleppung von uterinem Endometrium eine wichtige Rolle. Das Leitsymptom ist die Dysmenorrhö, die Krankheit ist aber auch mit Sterilität assoziiert.

Einteilung der Endometriose

- Endometrios genitalis externa
- Endometrios genitalis interna (Adenomyosis uteri interna)
- Endometrios extragenitalis

Oder:

- Peritoneale Endometriose
- Ovarielle Endometriose
- Tief infiltrierende Endometriose
- Adenomyosis uteri

Unter Endometrios genitalis externa versteht man das Vorkommen von Endometrioseherden auf dem Peritoneum des kleinen Beckens einschließlich der Serosa von Uterus und Tuben sowie im Ovar. Die Endometrios genitalis interna/Adenomyosis beschreibt das Vorwuchern von Endometrium in das uterine Myometrium und stellt möglicherweise eine gesonderte Entität dar. Tief infiltrierende Endometriose bezeichnet eine Krankheitsmanifestation, bei welcher der Herd das Peritoneum um mehr als 5 mm infiltriert und die sich vor allem im Beckenbindegewebe findet. Extragenitale Endometriose kann an allen Stellen des Körpers vorkommen, am häufigsten in der Appendix. Endometrioseimplantate, insbesondere in Sectio- oder Episiotomienarben, sind nur selten mit der spontanen Endometriose vergesellschaftet.

Zur Einteilung der peritonealen Endometriose findet der rASRM-Score Anwendung (American Society for Reproductive Medicine 1997), der ENZIAN-Score (■ Abb. 20.1) beschreibt die Ausdehnung der tief infiltrierenden Endometriose.

20.2 Basisdiagnostik

20.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Verdacht auf Endometriose besteht bei schwerer Dysmenorrhö, ggf. in Verbindung mit Schmerzen und/oder Blutungen bei der Blasen- und Darmentleerung oder bei der Kohabitation. Diese Symptome sind häufig assoziiert mit weiteren zyklischen Schmerzsymptomen sowie Sterilität (■ Abb. 20.2).

Bei der klinischen Untersuchung können ein Douglas-Dehnungsschmerz und retro-uterin höckrige dolente Resistenzen sowie ein Adnextumor auf die Erkrankung hinweisen. Obligat sind in diesen Fällen die Einstellung des hinteren Scheidengewölbes mit geteilten Spekula sowie die kombinierte rektovaginale Tastuntersuchung.

20.2.2 Laboruntersuchungen

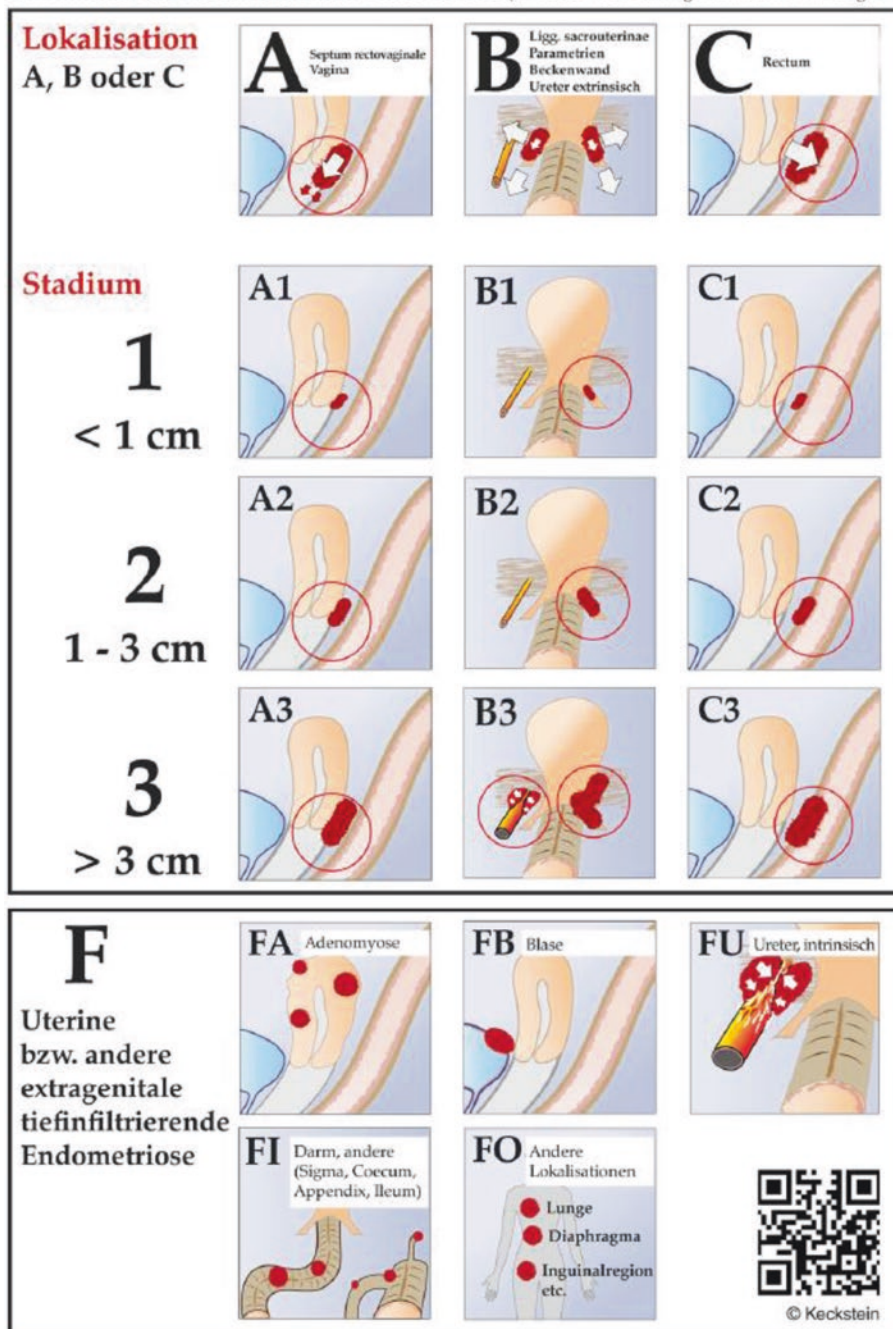
Blutuntersuchungen bei Endometriose helfen bei der klinischen Entscheidung nicht weiter und sind daher obsolet.

20.2.3 Apparative Diagnostik

Wichtigste Maßnahme ist der transvaginale Ultraschall. Während die peritoneale Endometriose nicht direkt dargestellt werden kann, ist das Erscheinungsbild eines Ovarialendometrioms als einkammrig glattwandige Zyste mit homogenen Binnenechos charakteristisch. Es finden sich aber auch komplexe Zysten, insbesondere bei voroperierten Ovarien oder wenn

ENZIAN 2012

Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose (erarbeitet von der Stiftung Endometriose Forschung, SEF)



■ **Abb. 20.1** ENZIAN-Score zur Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. J. Keckstein. Link zum Download der Klassifikation auf der Homepage der Stiftung Endometriose Forschung (SEF) ► <http://www.endometriose-sef.de/aktivitaeten/klassifikation-enzian/>

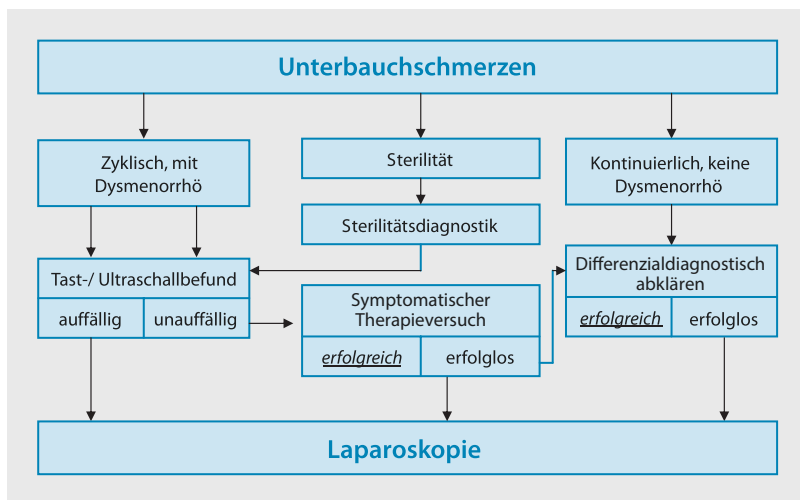


Abb. 20.2 Algorithmus zum klinischen Vorgehen bei Endometriose

die schwere Endometriose mit Hydrosalpingen assoziiert ist. Wenn zuvor rektovaginal getastet wurde, gelingt häufig auch die sonografische Darstellung der tief infiltrierenden Herde. Durch die Bewegung des Schallkopfes und gleichzeitige abdominale Palpation kann die Beweglichkeit der pelvinen Organe gegeneinander getestet und ggf. das Punctum maximum der Schmerzen lokalisiert werden.

Bei einer Raumforderung retrouterin, insbesondere mit perianalem Blutabgang, ist die flexible Rektosigmoidoskopie erforderlich, weniger zur positiven Diagnose der Endometriose als zum Ausschluss einer Darmerkrankung.

Die MRT kann die infiltrierende Endometriose gut darstellen; sie ist aber nur in ausgewählten Fällen erforderlich.

20.2.4 Invasive Diagnostik

In allen einschlägigen Empfehlungen wird die Laparoskopie mit histologischer Sicherung als Goldstandard angegeben. Sie ist indiziert, wenn einfache Maßnahmen (► Abschn. 20.3) die Beschwerden der Patientin nicht beheben oder ein sonografisch auffälliger Adnexbefund persistiert.

► **Integraler Bestandteil der Laparoskopie ist die Tastuntersuchung in Narkose, da die infiltrierende Endometriose gelegentlich von intraabdominal her übersehen oder unterschätzt werden kann!**

Besteht eine Sterilität, so ist der Eingriff sinnvollerweise mit einer Hysteroskopie und einer Chromopertubation zu kombinieren. Der Operationsbericht soll Ausdehnung und Aussehen der Befunde detailliert beschreiben.

20.2.5 Differenzialdiagnose

Bei Unterbauchschmerzen sind differenzialdiagnostisch zunächst der Uterus myomatosus und das „frozen pelvis“ nach schwerer Adnexitis zu nennen. Diese beiden Entitäten können ebenfalls eine Dysmenorrhö verursachen. Einfache Adhäsionen, z. B. nach Sectio oder Appendektomie, werden dagegen wahrscheinlich in ihrer Bedeutung überschätzt.

Sonografisch sind Endometriome gelegentlich von Dermoidzysten oder eingebluteten funktionellen Zysten schwer abgrenzbar.

Das prämenstruelle Syndrom verursacht Schmerzen in der 2. Zyklushälfte, assoziiert mit Blähungen, Mastodynie und psychischen

Symptomen; es sistiert typischerweise mit oder kurz nach Einsetzen der Menstruation.

Da die Therapie der Endometriose die Fertilität nicht verbessert, ist bei Kinderwunsch eine umfassende Sterilitätsdiagnostik erforderlich (► Kap. 23).

- **Häufig finden sich Verspannungen der Beckenbodenmuskulatur, die typischerweise bei der Palpation des M. levator ani angegeben werden und nicht zyklus-, sondern belastungsabhängig auftreten. Diese Schmerzen sind einer Physiotherapie gut zugänglich.**

20.3 Medikamentöse Therapie

Eine kurative medikamentöse Therapie der Endometriose ist nicht bekannt, Effekte nach dem Absetzen sind daher auch nicht zu erwarten. Das gemeinsame Prinzip aller endokrinen Therapien ist die Suppression der zyklischen Ovarialfunktion. Die alleinige medikamentöse Therapie der Endometriose zur Verbesserung der Fertilität ist erwiesen-ermaßen unwirksam und daher obsolet. In Verbindung mit einer Operation kann die medikamentöse Nachbehandlung (nicht die Vorbehandlung) den Therapieerfolg sichern.

20.3.1 Orale Kontrazeptiva

Monophasische orale Kontrazeptiva werden bei der Therapie der Endometriose häufig mit sehr gutem Erfolg eingesetzt, obwohl nur eine einzige Studie diesen Einsatz untersucht hat. Hier zeigte sich allerdings, dass das orale Kontrazeptivum einem GnRH-Analogen bis auf eine schwächere Wirksamkeit bezüglich der Dysmenorrhö im Wesentlichen ebenbürtig war, bei besserer Verträglichkeit. Eine gute Möglichkeit stellt die Anwendung im Langzyklus dar, hierzu liegen allerdings keine Studien vor.

20.3.2 Gestagene

Gestagene stellen gut untersuchte und wirksame Medikamente zur symptomatischen Therapie der Endometriose dar. Zu den Nebenwirkungen gehören Gewichtszunahme, Blutungsstörungen und akneartige Hautveränderungen. Ein Präparat mit 2 mg Dienogest stellt zur Zeit das einzige zugelassene Medikament zur Dauertherapie der Endometriose dar. In einer Vergleichsstudie zeigte sich eine 6-monatige Therapie mit 2 mg Dienogest gleich wirksam wie ein GnRH-Analogen, wobei unter dem Gestagen kein Hypoöstrogenismus auftrat (Strowitzki et al. 2010).

Danazol, ein synthetisches Steroid mit androgenen, progestagenen und glukokortikoiden Eigenschaften wird heute nicht mehr verwendet.

20.3.3 GnRH-Analoga

GnRH-Analoga galten lange als Mittel der Wahl zur medikamentösen Therapie der Endometriose, sind allerdings nicht wirksamer als Gestagene (s. ► Abschn. 20.3.1). Bei Schmerzen sollte die Therapie über 6 Monate durchgeführt und mit einem „add back“ kombiniert werden. Darunter versteht man die simultane Gabe eines Gestagens, eines kontinuierlich kombinierten Östradiol-Gestagen-Präparats oder von Tibolon. Hierdurch werden die Nebenwirkungen (Östrogenmangelsymptome, Knochendichteminderung) signifikant reduziert, ohne dass die Wirksamkeit der Therapie beeinträchtigt wird. Die Behandlungsempfehlung ist auf 6 Monate beschränkt.

20.3.4 Intrauterines Levonorgestrel

Im Jahr 2008 publizierte ESHRE einen Überblick über den Einsatz des levonorgestrelfrei-setzenden intrauterinen Systems Mirena auf

der Basis einer Reihe von Arbeiten, die über eine hervorragende Wirksamkeit selbst bei infiltrierender Endometriose berichten (The ESHRE Capri Workshop Group 2008).

20.3.5 Analgetika

Nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen können bei Dysmenorrhö gut eingesetzt werden. Bei einem regelmäßigen Zyklus empfiehlt sich der Beginn der Einnahme 2 Tage vor der erwarteten Periodenblutung. Zykllooxygenasehemmer wurden in einigen Pilotstudien ebenfalls mit Erfolg eingesetzt.

20.4 Operative Therapie

20.4.1 Peritoneale Endometriose

Die (laparoskopische) Therapie der Peritonealendometriose, d. h. die Exzision oder Destruktion (Hitze, Strom, Laser) aller erreichbarer Herde, ist bezüglich Schmerzfreiheit erwiesenermaßen wirksam; die Wirkung hält bis zu 5 Jahren an. Mit welcher Methode die Herde entfernt oder destruiert werden, scheint nicht relevant zu sein. Der Effekt einer operativen Laparoskopie auf die Verbesserung der Fertilität ist nachweisbar, aber gering. Die medikamentöse Nachbehandlung ist sinnvoll, um symptomatische Rezidive zu vermeiden.

20.4.2 Ovarialendometriome

Ovarialendometriome stellen die häufigste Indikation für eine operative Therapie dar. Bei nicht abgeschlossener Familienplanung sollte auf jeden Fall organerhaltend operiert werden. Die vollständige Exzision des Zystenbals ist obligatorisch; eine Fensterung und Spülung ist mit inakzeptabel hohen Rezidivraten verbunden. Bei älteren Patientinnen mit Kinderwunsch, rezidivierenden oder beidseitigen Endometriomen muss die Radikalität des Vorgehens individuell, am besten in Rücksprache

mit einem Kinderwunschzentrum, entschieden werden, hier besteht das Risiko einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz. Eine medikamentöse Nachbehandlung kann das Rezidivrisiko senken, welches allerdings bei korrekter Operationstechnik niedrig ist.

20.4.3 Infiltrierende Endometriose

Radikale Operationen der tief infiltrierenden Endometriose stellen höchste Anforderungen an den Operateur, sind mit einer relevanten Morbidität behaftet und müssen oft interdisziplinär geplant werden. Wenn kein Kinderwunsch besteht, sollte zunächst versucht werden, durch Induktion einer therapeutischen Amenorrhö Symptombefreiheit herzustellen. Die Operation ist selbst bei geringer Symptomatik zwingend, wenn eine Ureterstenose besteht. Bei bestehender Indikation sollte eine radikale Exzision in einer Sitzung angestrebt werden. Bei prospektivem Kinderwunsch können Uterus und Ovarien erhalten werden, allerdings um den Preis einer höheren Rezidivrate. Kürzlich publizierte die Arbeitsgruppe von Roman eine prospektive Studie, die bei Sterilitätspatientinnen einen Vorteil der sanierenden OP vor IVF/ICSI gegenüber der rein reproduktionsmedizinischen Therapie zeigen konnte (Bendifallah et al. 2017). Die Entscheidung für oder gegen eine radikale Operation bei Sterilitätspatientinnen ohne wesentliche Schmerzsymptome ist schwierig und sollte im Einzelfall getroffen werden.

Wenn der Uterus bei der OP verbleibt, und kein Kinderwunsch besteht, ist die Induktion einer therapeutischen Amenorrhö zu empfehlen.

20.4.4 Adenomyosis uteri

Bei abgeschlossener Familienplanung stellt die Hysterektomie die Therapie der Wahl dar. Oft besteht die Adenomyosis uteri isoliert, dann können die Ovarien belassen werden. Ein LNG-haltiges IUS stellt eine Alternative dar.

20.5 Endometriose und Sterilität

Da der kausale Zusammenhang zwischen Endometriose und Sterilität abgesehen von der Tubendestruktion bei ausgedehnten Befunden unklar ist, muss zunächst unbedingt eine umfassende Sterilitätsdiagnostik erfolgen. Zur (In-)Effektivität isolierter medikamentöser oder operativer Maßnahmen s. ► Abschn. 20.3 und 20.4.1.

Intrauterine Inseminationen nach Ovulationsinduktion können bei durchgängigen Tuben versucht werden. Je älter die Patientin und je ausgeprägter der Befund, desto eher sollte eine In-vitro-Fertilisierung angeboten werden. Die Ergebnisse sind besser, wenn eine Vorbehandlung mit einem GnRH-Analogon über wenige Monate erfolgt ist.

20.6 Zusammenfassung und Empfehlungen

Diagnostik

- Klinische Untersuchung
- Ultraschall
- Laparoskopie

Medikamentöse Therapie

- Dienogest 2 mg
- Monophasischer Ovulationshemmer
- GnRH-Analogon mit „add back“
- LNG-haltiges IUS

Operationsindikation

- Therapierefraktäre Schmerzen
- Ovarialendometriom
- tief infiltrierende Endometriose (Ureterstenose!)

Sterilität

- Ovulationsinduktion
- IVF

Leitlinien und Evidenz

- Leitlinien: Die deutsche AWMF-Leitlinie wird derzeit überarbeitet.

- ► https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-045L_S2k_Diagnostik_Therapie_Endometriose_2013-10-abgelaufen.pdf
- Frankreich: [► http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/guidelines/aper-cu?path=RPC_CNGOF-HAS_Endometriose_Recommandations_2017-VA.pdf&i=20535].
- Europa (ESHRE): [► <http://guidelines.endometriosis.org>]
- Cochrane Database:
- ► https://www.cochrane.org/CD011031/MENSTR_laparoscopic-surgery-for-pain-and-subfertility-associated-with-endometriosis
- ► https://www.cochrane.org/CD009590/MENSTR_endometriosis-an-over-view-of-cochrane-reviews

Literatur

- American Society for Reproductive Medicine (1997) Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 67:817–821
- Bendifallah S, Roman H, Mathieu d'Argent E, Touleimat S, Cohen J, Darai E, Ballester M (2017) Colorectal endometriosis-associated infertility: should surgery precede ART? *Fertil Steril* 108(3):525–553
- Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C (2010) Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 3:633–641
- The ESHRE Capri Workshop Group (2008) Intrauterine devices and intrauterine systems. *Hum Reprod Update* 14(3):197–208

Weiterführende Literatur

- Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, Garry R (2003) The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2–5 year follow-up. *Hum Reprod* 18(9):1922–1927
- Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME, Dehbashi S, Zolghadri J, Alborzi S (2004) A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 82:1633–1637
- Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A, Alegretti JR, Motta EL, Serafini PC (2009) Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro

- fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol* 16(2):174–180
- Clinical Green Top Guidelines. The investigation and management of endometriosis. ► <http://www.rcog.org.uk>, 23. Oktober 2006
- Daraï E, Carbonnel M, Dubernard G et al (2010) Determinant factors of fertility outcomes after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 149(2):210–214
- Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR (1990) A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 54:1083–1088
- Duffy JMN, Arambage K, Correa FJS, Olive D, Farquhar C, Garry R, Barlow DH, Jacobson TZ (2014) Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4:CD011031. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011031.pub2>
- European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE. ► <http://guidelines.endometriosis.org>
- Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W (2008) Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev Issue* 2:CD004992. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004992.pub3>
- Hornstein MD, Yuzpe AA, Burry KA, Heinrichs LR, Buttram VL Jr, Orwoll ES (1995) Prospective randomized doubleblind trial of 3 versus 6 months of nafarelin therapy for endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril* 63:955–962
- Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vanderkerchove P (2007) Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev Issue* 3:CD000155. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000155.pub2>
- Jacobson TZ, Duffy JMN, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D (2010) Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev Issue* 1:CD001398. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001398.pub2>
- Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW (2003) ENZIAN-Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose. *Zentralbl Gynäkol* 125:291
- Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S (2002) A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 20:630–634
- Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS et al (2005) Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 20(7):1993–1998
- Sillem M (2015) Endometriose-Operationen: Wann? Warum? Wie? *FRAUENARZT* 56(4):330–334
- Sillem M (2017) Medikamentöse Therapie der Endometriose – Aktueller Stand und Ausblick. *Gynäkologische Praxis* 42:5–10
- Stepniewska A, Pomini P, Bruni F, Mereu L, Ruffo G, Ceccaroni M, Scioscia M, Guerriero M, Minelli L (2009) Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. *Hum Reprod* 24(7):1619–1625
- Surrey ES (1999) Add-back therapy and gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of patients with endometriosis: can a consensus be reached? Add-Back Consensus Working Group. *Fertil Steril* 71(3):420–424 (Review)
- Sutton CJG, Pooley S, Ewen SP, Haines P (1997) Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with mild to moderate endometriosis. *Fertil Steril* 68(6):1070–1074
- Tuttles F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, Buchweitz O, Greb R, Kandolf O, Mangold R, Masetti W, Neis K, Rauter G, Reeka N, Richter O, Schindler AE, Sillem M, Terruhn V, Tinneberg HR (2005) ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis. *Zentralbl Gynäkol* 127(5):275–281
- Witz CA, Burns WN (2002) Endometriosis and infertility: is there a cause and effect relationship? *Gynecol Obstet Invest* 53(Suppl 1):2–11
- Yap C, Furness S, Farquhar C, Rawal N (2004) Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev Issue* 3:CD003678. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003678.pub2>



Ovarialzyste

Eva J. Kantelhardt und Nancy Papendick

21.1 Einleitung – 284

21.1.1 Funktionelle Zysten – 284

21.1.2 Organische Zysten – 284

21.2 Basisdiagnostik – 284

21.2.1 Apparative Diagnostik – 284

21.2.2 Weitere Diagnostik – 285

21.2.3 Differenzialdiagnosen – 285

21.3 Therapie – 285

21.3.1 Indikationsstellung – 285

21.3.2 Operative Therapieoptionen – 286

21.4 Zusammenfassung und Empfehlungen – 286

Literatur – 287

21.1 Einleitung

Ovarielle Raumforderungen sind in den meisten Fällen benigne. Ovarialkarzinome machen nur 15 % aller ovariellen Raumforderungen aus. Ovarialzysten sind ein sehr häufiges Krankheitsbild in der gynäkologischen Praxis. Die Inzidenz in einem unselektierten prämenopausalen Kollektiv beträgt 7 % (Borgfeld und Andolf 1999). Auch bei Neugeborenen und Kindern können Ovarialzysten vorkommen. Besonders treten Ovarialzysten im Zusammenhang mit dem Menstruationszyklus, in der Schwangerschaft oder perimenopausal auf. Eine Klärung der Befunde und intensive Aufklärung der Patientin sind bei Raumforderungen unklarer Dignität sehr wichtig.

Ovarialzyste

Eine Ovarialzyste ist eine im Ultraschall erkennbare Struktur sackartige Struktur, welche mit Flüssigkeit gefüllt ist. Die Größe ist variabel und reicht von wenigen Millimetern bis mehreren Zentimetern.

21.1.1 Funktionelle Zysten

Funktionelle Zysten entstehen und verändern sich im Laufe des Zyklus. Wichtig sind Follikelzysten, Corpus-luteum-Zysten und Thekaluteinzysten (besonders bei hohem β -HCG wegen ovarieller Überstimulation, Mehrlingschwangerschaften, Blasenmole und Chorionepitheliom). Auch das PCO-Syndrom sowie postmenopausale Zysten sind funktionell.

- **Follikelzysten und Corpus-luteum-Zysten sind dünnwandig und bilden sich meist nach 2–3 Monaten spontan zurück. Sie können oft 4–6 cm groß werden, auch Befunde bis zu 10 cm sind möglich.**

Corpus-luteum-Zysten in der Schwangerschaft sollten am Ende des 1. Trimenons nicht mehr vorhanden sein. Eine Prävalenz

wird mit 0,5–2/100.000 angegeben. Ab 6 cm Größe besteht ein erhöhtes Risiko, dass eine intrazystische Blutung oder Ruptur erfolgen kann.

21.1.2 Organische Zysten

Diese Zysten unterliegen keinen zyklischen Veränderungen, sie verändern sich langsam und bilden sich nicht spontan zurück. Mögliche Befunde sind Dermoides, Endometriome, seröse Zystadenome, papilläre Zystadenome und muzinöse Kystome (Zanetta et al. 2003).

21.2 Basisdiagnostik

21.2.1 Apparative Diagnostik

Die meisten ovariellen Befunde verursachen erst im fortgeschrittenen Stadium Beschwerden. Eine Torsion oder Ruptur führt zu Schmerzen, ggf. zu akutem Abdomen. Frühe Befunde werden in der gynäkologischen Vorsorge durch Ultraschall entdeckt.

- **Vor jeder Therapie sollte durch eine genaue Anamnese und Diagnostik eine Einschätzung der Dignität des Befundes erfolgen. Eine endgültige Klärung ist oft nur durch die Operation möglich.**

Eine ausführliche Anamnese bezüglich des Zyklus, Hormontherapie, Vorbehandlungen und Operationen sowie eigener und familiärer Belastung (Ovarial- und Mammakarzinom) steht am Anfang. Als entscheidende apparative Diagnostik steht der transvaginale Ultraschall zur Verfügung (Schindler 2005; Timmermann et al. 2005) (■ Tab. 21.1).

Ein Kontrastmittel-CT oder MRT des Abdomens und Beckens kann in ausgewählten Situationen zusätzlich zur Diagnosesicherung indiziert sein. Bei prämenopausalen Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung sollte die Diagnostik ausschließlich mittels MRT erfolgen.

Tab. 21.1 Beurteilungskriterien im Ultraschall für Ovarialzysten

Kriterien der Benignität	Kriterien der Malignität
Kleiner Durchmesser bis 4 cm	Großer Durchmesser über 4 cm
1 Kammer	Mehrkammerigkeit
Nur zystischer Anteil	Solide Anteile, Blutfluss im soliden Anteil
Glatte Wand	Binnenstrukturen
Dünne Wand bis 3 mm	Dicke Wand >3 mm
Klare Flüssigkeit	Visköse Flüssigkeit
Struktur gut abgrenzbar	Infiltration in umgebendes Gewebe
Keine Aszites	Aszites

21.2.2 Weitere Diagnostik

Bei Hinweisen auf das Vorliegen einer entzündlichen Erkrankung sollen entsprechend Laborparameter bestimmt werden. Bei Verdacht auf Ovarialkarzinom sollten die Tumormarker CA 125 und CEA bestimmt werden. Eine hohe Ratio für CA 125/CEA spricht für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer malignen Erkrankung. Allerdings gibt es auch falsch-positive Ergebnisse, so z. B. Beim Vorliegen einer Endometriose, Aszites anderer Genese und auch bei chronisch entzündlichen Prozessen im Adnexe-bereich (Münstect et al. 2008).

21.2.3 Differenzialdiagnosen

Differenzialdiagnostisch sind bei Zysten im Adnexe-bereich auch Ursachen außerhalb des Ovars zu beachten:

- Hydrosalpinx, Pyosalpinx
- Paraovarialzyste, Peritonealzyste
- Uterusmyom, Uterus bicornis, intraligamentäre Myome

- Beckennierte, polyzystische Niere
- Extrauterine Schwangerschaft
- Seröse Müller-Zyste, Gartner-Gang-Zyste
- Morgagni-Hydatide
- Divertikulitis
- Aszites
- Douglas-Abszess
- Tuberkulose
- Pseudomyxoma peritonei

21.3 Therapie

21.3.1 Indikationsstellung

Vor einer Operation sollten alle diagnostischen Möglichkeiten zur Unterscheidung von eher benignen gegenüber eher malignen Befunden ausgeschöpft sein. Die Aufklärung der Patientin muss über alle wahrscheinlichen und auch selteneren intraoperativen Diagnosemöglichkeiten mit entsprechender operativer Therapie erfolgen. Auch bei geplanter Laparoskopie muss über eine Laparotomie aufgeklärt werden. Bei Verdacht auf Ovarialkarzinom sollte die Patientin an einem Zentrum operiert werden, wo eine stadiengerechte Behandlung in gleicher Sitzung auch interdisziplinär vorgenommen werden kann.

! Cave

Die einfache, glattwandige, einkammerige Zyste sollte im kurzfristigen Verlauf (6–8 Wochen) beobachtet werden – bei großen gutartigen Zysten ist die Stieldrehung des Ovars eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation.

In der Schwangerschaft sollten persistierende Zysten (über das 1. Trimenon hinaus) am besten zu Beginn des 2. Trimenon operiert werden.

Funktionelle Zysten entstehen durch eine hormonelle Fehlsteuerung. Meistens bilden sie sich spontan zurück. Eine schnellere Rückbildung kann nach einer aktuellen Cochrane-Metaanalyse nicht durch die Gabe von

hormonellen Kontrazeptiva erreicht werden. Zur Prävention sind Einphasenpräparate, kontinuierliche Gestagene oder GnRH-Analoga im Einsatz. Bei Einnahme von Mehrphasenpräparaten kommt es unter einer Ethinylestradioldosis von $>35 \mu\text{g}$ seltener (1,1 gegenüber 2,2 pro 10.000 Personenmonate) zu funktionellen Ovarialzysten (Grimes et al. 2014).

21.3.2 Operative Therapieoptionen

Tipp

Die „International Ovarian Tumor Analysis Group“ (IOTA) hat an Hand von 3 klinischen und 6 sonografischen Eigenschaften ein Model (ADNEX) entwickelt, um die Dignität von Adnexbefunden vorherzusagen. Verwendet werden Alter, CA125, Krankenhaus-Setting, Durchmesser der Läsion, Proportion des solider Anteils, multilokuläre Zyste (>10), Anzahl papillärer Formationen, Schallschatten und Aszites. Sensitivität und Spezifität lagen bei 85 %/90 % (Sayasneh et al. 2016; Van Calster et al. 2014). Tools finden sich auf der homepage ► <http://www.iotagroup.org/>.

77 % aller Ovarialzysten werden laparoskopisch operiert (■ Tab. 21.2) (Mettler et al. 2001; Dobremez et al. 2003). Bei Verdacht auf Malignität oder bei einem Durchmesser über 10 cm wird eher per laparotomiam operiert. Zysten bei prämenopausalen Patientinnen sollten je nach Alter der Patientin, Kinderwunsch

und Art des Befundes wenn möglich ausgeschält und somit organerhaltend operiert werden. Bei postmenopausalen Frauen wird eher die Adnexektomie empfohlen. Bei Vorliegen von Endometrioseherden ist die Koagulation erforderlich. Eine histologische Sicherung des Befundes ist vorzunehmen. Bei einer Torsion kann nach bis zu 48 h noch eine Detorquierung mit organerhaltendem Vorgehen durchgeführt werden. Bei noch unklarer Dignität sollte auch eine Peritonealzytologie entnommen werden.

► Bei operativer Therapie sollte der Befund in toto exstirpiert und histologisch gesichert werden!

21.4 Zusammenfassung und Empfehlungen

■ Epidemiologie

- Ovarialzysten finden sich an einem unselektierten Kollektiv zu 7 % – am häufigstem zwischen dem 20. und dem 65. Lebensjahr.
- Maligne Befunde sind in höherem Alter häufiger (1:3 bei über 40-Jährigen).

■ Klinik

- Ovarialzysten zeigen keine frühen Symptome und werden eher in der gynäkologischen Vorsorge entdeckt. Bei fortgeschrittenen Befunden kann es zur Zunahme des Bauchumfangs, Problemen bei Stuhlgang oder Wasserlassen, Zyklusstörungen, Völlegefühl und Schmerzen kommen.

■ Tab. 21.2 Operative Therapie von Ovarialzysten

Patientin	Situation	Therapie
Prä-/perimeno-pausal	Zyste bis 6 cm stabil Eher benigne	2–3 Monate abwarten
Prämenopausal	Eher benigne	Laparoskopie und Organerhaltung, wenn technisch möglich
Prämenopausal	Unklare Dignität	Laparoskopie und Adnexektomie, wenn technisch möglich
Postmenopausal	Unklare Dignität	Laparoskopie und Adnexektomie, wenn technisch möglich

■ Diagnose und Therapie

- Die ausführliche Anamnese steht neben dem Ultraschall im Vordergrund. Zusätzlich kommen CT, MRT und der Tumormarker CA 125 in Betracht.

■ Prävention

- Unter der Einnahme von Einphasenpräparate, kontinuierlichen Gestagenen, GnRH-Analoga oder Mehrphasenpräparaten (Ethinylöstradioldosis von >35 µg) kommt es seltener zu funktionellen Ovarialzysten.

■ Level of Evidence (LOE)

Zu diesem Kapitel liegen bisher keine systematisch erfassten LOE vor.

Literatur

- Borgfeld C, Andolf E (1999) Transvaginal sonographic ovarian findings in a random sample of women 25–40 years old. *Ultrasound Obstet* 13:345–350
- Dobremez E, Moro A, Bondonny JM et al (2003) Laparoscopic treatment of ovarian cyst in the newborn. *Surg Endoscop* 17:328–332
- Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF (2014) Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev* 29(4):CD006134. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006134.pub5>
- Mettler L, Jacobs V, Brandenburg K et al (2001) Laparoscopic management of 641 adnexal tumors in Kiel, Germany. *J Am Assoc Gynecol Laparoscop* 8:74–82
- Münstet K, Hackethal A, Kommos F, Schmalfeldt B (2008) Gutartige Tumoren des Ovars. *Gynäkologe* 41:449–461
- Sayasneh A, Ferrara L, De Cock B et al (2016) Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model: a multicentre external validation study. *Br J Cancer* 115(5):542–548
- Schindler A (2005) Ovarialzysten – Diagnostik und Therapie. *Frauenarzt* 46:32–34
- Timmerman D, Testa AC, Bourne T et al (2005) Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the international ovarian tumor analysis group. *J Clin Oncol* 23(34):8794–8801
- Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L et al (2014) Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ* 15(349):g5920
- Zanetta G, Mariani E, Lissoni A (2003) A prospective study of the role of ultrasound in the management of adnexal masses in pregnancy. *Brit J Obstet Gynecol* 110:578–583



Salpingitis und assoziierte Komplikationen

Werner Mendling und Udo B. Hoyme

Literatur – 293

■ Definition

Zervizitis, Endometritis und Salpingitis bzw. Adnexitis sind oft weder ätiologisch, klinisch und therapeutisch voneinander zu trennen, da es sich – bis auf die in Deutschland seltene Ausnahme der hämatogen entstehenden Genitaltuberkulose oder die übergeleitete Form bei Appendizitis – immer um eine von der Zervix ascendierende Erkrankung handelt. Der im internationalen Schrifttum übliche Begriff „pelvic inflammatory disease“ (PID) drückt aus, dass pathomorphologisch als Begleitentzündungen auch Parametritis, Perimetritis, Peritonitis, Perihepatitis (Syndrom nach Curtis 1930 und Fitz-Hugh 1934, die das Krankheitsbild einer ascendierten Gonorrhö zugeordnet hatten), Perinephritis, Perisplenitis und Tubovarialabszess (TOA)/-Komplex sowie der sog. Douglasabszess hinzukommen können.

■ Häufigkeit

Mardh und Weström, die in Schweden ein zentrales Register führten, schätzten, dass etwa 15 % aller Frauen einmal in ihrem Leben eine Adnexitis erleiden werden und dass junge Frauen unter 25 Jahren ein vielfach höheres Risiko haben, eine Salpingitis zu bekommen, als 10 Jahre ältere Frauen bei gleichem Sexualverhalten (Mardh und Weström 1984). Exakte epidemiologische Zahlen fehlen aber heute, weil die Diagnose einer Salpingitis aufgrund klinischer Untersuchungen auch in Verbindung mit anscheinend eindeutig positiven Laborwerten unzuverlässig ist. Es soll saisonale Gipfel in der warmen Jahreszeit mit langer Sonneneinstrahlungszeit und bei unverheirateten, besonders aber auch geschiedenen Frauen geben (Xholli et al. 2014)

■ Erreger

Das Erregerspektrum ist polymikrobiell. In einer früheren eigenen Untersuchung mit optimalen anaeroben Anzüchtmethoden unmittelbar im Anschluss an die laparoskopische Probenentnahme konnten bis zu 11 verschiedene Bakterienarten aus den

entzündeten Fimbrienenden gezüchtet werden (Mendling und Krasemann 1986). *Neisseria gonorrhoeae* war um 1980 in einer eigenen klinikinternen Studie in Wuppertal in 14 % der Fälle von Zervizitis und Salpingitis kulturell identifiziert worden (Mendling, nicht publiziert), ist aber selten geworden und wurde bei 363 laparoskopierten Frauen mit Salpingitis in Essen und Erfurt innerhalb von 17 Jahren bis 2012 nur noch in 1,6 % gefunden, davon nur in der Tube und nicht in Zervix oder Urethra in 0,3 %. *Chlamydia trachomatis* hingegen trat bei diesen Frauen mit Nukleinsäureamplifikations-Tests (NAAT) bestimmt in 103 Fällen (28,4 %) auf, davon aber nur in der Tube und nicht im unteren Genitaltrakt in 47 der 103 positiven Fälle (45,6 %) (Hoyme et al. 2012)!

In den letzten Jahren ist *Mycoplasma genitalium* als möglicher Erreger von sexuell übertragbaren urogenitalen Infektionen in den Fokus gerückt und kann demnach auch Urethritis, Zervizitis und Salpingitis verursachen (Workowski und Bolan 2015; Ross et al. 2018). In England sollen 6–50 % der Non-gonococcal-Urethritiden auf *Mycoplasma genitalium* zurückzuführen sein (Sethi et al. 2017).

■ Diagnostik

Das Spektrum der Manifestationsformen der Salpingitis ist breit, und so ist die klinische Diagnose einer Salpingitis unzuverlässig. Klassisch sind schmerzhafte Adnexe, Fieber über 38,2 °C und Erhöhung serologischer Entzündungsmarker. Mithilfe der klassischen von Weström angegebenen Kriterien kann die Diagnose im Einzelfall ausreichend sicher gestellt werden, sodass dann eine Laparoskopie nicht erforderlich ist, insbesondere bei leichten Fällen (Workowski und Bolan 2015; Ross et al. 2018) (■ Tab. 22.1). Dem Symptom Zervizitis sollte bei akuter Salpingitis besondere Beachtung geschenkt werden, da es sich ja hier um eine akute ascendierende Erkrankung handelt: Bei Zervizitis, die nicht immer deutlich an eitrigem Fluor oder ödematöser, bei Kontakt blutender Ektopie

Tab. 22.1 Zuverlässigkeit des klinischen Nachweises einer Salpingitis in Korrelation zum laparoskopischen Nachweis (Weström und Wöllner-Hanssen 1993)

Symptome	Bestätigung (%)	Prävalenz (%)
Unterleibschmerzen plus	61	16
Kolpitis/Zervizitis plus		
Druckempfindliche Adnexe		
Oben genannte Symptome und folgende Parameter:		
BSG > 15 mm Hg, Fieber > 38,2° C, Adnexverdrückung		
1 Symptom zusätzlich	78	28
2 Symptome zusätzlich	90	39
Alle 3 Symptome	96	17

auffallen muss, liegt aber eine mikroskopisch im Nativpräparat sichtbare Vermehrung toxischer Leukozyten auf mindestens 25/ Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung vor, oft mit gleichzeitiger Dysbiose/bakterieller Vaginose (keine Zervizitis – keine akute Salpingitis!).

Während einer Schwangerschaft, bei der der Zervixschleim hormonell bedingt undurchlässiger wird, ist eine akute Salpingitis äußerst ungewöhnlich.

HIV-positive Frauen haben stärker ausgeprägte klinische Zeichen, sprechen aber auch gut auf eine antibiotische Therapie an (Ross et al. 2018).

Der laparoskopische Nachweis der Salpingitis erfolgt aufgrund der Hyperämie der Tubenserosa, des Ödems der Tubenwand und/oder des Exsudates/Eiters aus den Fimbrienenden, sofern sie nicht schon im Sinn einer Pyosalpinx verschlossen sind. Nur so ist die Erkrankung eindeutig in ihrer Schwere erkennbar, nur laparoskopisch ist der direkte Erregernachweis vom Fimbrienende möglich. Dazu bedarf es eines Instrumentes für den 5 mm-Trokar, mit dem sowohl die bakteriologische Kultur z. B. für Gonokokken als auch die PCR für Chlamydia trachomatis und Mycoplasma genitalium durchführbar ist (z. B. EndoSwab, Merete

Medical GmbH). Außerdem kann gleichzeitig eine chirurgische Therapie (Eröffnung der Pyosalpinx, Spülung, Adhäsionolyse, Behandlung eines TOA etc.) durchgeführt werden.

Da auch in Deutschland multiresistente Gonokokken in derzeit zunehmenden Fällen vorkommen (RKI 2016), muss – auch für den Fall, dass Gonokokken mit NAAT diagnostiziert worden sind – immer eine kulturelle Diagnostik von Neisseria gonorrhoeae mit Resistenzbestimmung durchgeführt werden.

Bei Nachweis einer sexuell übertragbaren Genitalinfektion (STI) sollen auch andere Erreger von STI diagnostisch ausgeschlossen werden, insbesondere Chlamydia trachomatis Serotypen D–K, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium, Trichomonas vaginalis, Treponema pallidum und HIV.

Es gibt vereinzelt Fallberichte einer Zervizitis (Abdolasouli et al. 2013) oder einer schweren Salpingitis (Mendling und Bethke 1986) durch Oxyuren (Enterobius vermicularis).

Differenzialdiagnostisch sind bei Verdacht auf Salpingitis zahlreiche Erkrankungen möglich: Tubargravidität, akute Appendizitis, Endometriose, Ovarialzyste mit Blutung, Ovarialtumor mit Torsion oder Blutung, Peritonitis, Harnwegsinfektion, Uterus myomatosus, chronische Salpingitis.

■ Therapie

■ ■ Allgemeines Management

Die Patientin muss informiert werden, dass Sexualverkehr zur Vermeidung von Partner(Re-)Infektionen bis zur Heilung und ggf. Partnertherapie zu unterbleiben hat.

Im Fall einer sexuell übertragbaren Genitalinfektion sollen alle Sexualpartner der letzten 60 Tage in Diagnostik und Therapie einbezogen werden (Brockmeyer und Spornraft-Ragaller 2013; Workowski und Bolan 2015).

Die Patientin und ggf. ihr(e) Partner(-in) soll(en) über ihre Erkrankung umfassend aufgeklärt werden. Dabei sind zu berücksichtigen: Fertilität (bei der ersten Episode ca. 15 % Sterilität, sie verdoppelt sich mit der Anzahl der Rezidive einer Salpingitis), Langzeitfolgen (Extrauterin gravidität in 1–15 %, chronisch rezidivierende Unterbauchschmerzen ca. in 30 %), Partnerinfektionen.

■ ■ Antibiotika

Entscheidend ist nach frühzeitiger Diagnose eine frühzeitige und ausreichend lange antibiotische Therapie für die Dauer von 10–14 Tagen (Ross et al. 2018; Workowski und Bolan 2015), wobei nicht bekannt ist, welche Therapiedauer wirklich unbedingt nötig ist. Falls eine Patientin also beispielsweise 6 Tage im Krankenhaus stationär Antibiotika wegen Salpingitis erhalten hat und beschwerdefrei entlassen wird, muss sie noch für 4–8 weitere Tage ambulant weiterbehandelt werden, was neben der Compliance der Patientin eine gute Kommunikation mit der niedergelassenen Kollegin/dem niedergelassenen Kollegen erfordert. Die Wahl der Antibiotika erfolgt primär ohne Kenntnis des mikrobiologischen Befundes rein empirisch und muss Gonokokken, Chlamydien, An- und Aerobier sowie ggf. *Mycoplasma genitalium* (siehe auch Kapitel Vaginitis und Zervizitis) erfassen. Deshalb ist immer eine Kombinationstherapie nötig, die sich an der Schwere der Erkrankung, ihrer Verträglichkeit, den Kosten und den jeweils (stationär) verfügbaren Antibiotika orientiert.

Im Fall eines Tubovarialabszesses mit noch vorhandener Blutversorgung (Dopplersonografie!) kann je nach Zustand der Patientin für 3–4 Tage eine antibiotische (Vor-)Behandlung durchgeführt werden. Ansonsten ist nach Misserfolg binnen 72 h die laparoskopisch-chirurgische Intervention erforderlich, bei der die Erhaltung der Fertilität versucht werden sollte.

Die zusätzliche Gabe von Kortikoiden oder nichtsteroidalen Antiphlogistika verkürzt evtl. die akuten Beschwerden, beeinflusst aber nicht die Langzeitergebnisse.

Ein liegendes Intrauterines Device (IUD) muss zumindest bei einer leichten Salpingitis nicht unbedingt entfernt werden, wohl aber bei schwerer oder nicht sofort auf Antibiotika ansprechender Salpingitis (Ross et al. 2018; Workowski und Bolan 2013).

Folgende antibiotische Regimes sind evidenzbasiert (Ross et al. 2018):

1. **Leichte, meist ambulante Fälle:** oral (oder, falls intravenös, bis mindestens 24 h nach klinischer Besserung), dann Fortsetzung oral. Mögliche Kombinationen: Ceftriaxon 500 mg i.m. (oder i.v.), gefolgt von oral Doxycyclin 200 mg 2x/Tag plus Metronidazol 400/500 mg 2x/Tag für 14 Tage

oder oral Ofloxacin 400 mg 2x/Tag plus Metronidazol 400/500 mg 2x/Tag für 14 Tage
oder oral Moxifloxacin 400 mg 1x/Tag für 14 Tage.

2. **Schwere, stationäre Fälle:**

Ceftriaxon i.v./i.m. 1 g 1x/Tag plus Doxycyclin 100 mg 2x/Tag z. B. 3–5 Tage gefolgt von oral Doxycyclin 100 mg 2x/Tag plus Metronidazol 400/500 mg 2x/Tag bis auf 14 Tage Gesamtdauer

oder Clindamycin 900 mg 3x/Tag plus Gentamycin i.v./i.m. 3–6 mg/kg Körpergewicht als Initialdosis gefolgt von einer den Serum-Nierenwerten angepassten Dosierung gefolgt von oral Clindamycin 450 mg 4x/

Tag oder oral Doxycyclin 100 mg 2x/Tag plus Metronidazol 400/500 mg 2x/Tag auf eine Gesamtdauer von 14 Tagen.

Weniger gut belegt ist die Therapie mit Ceftriaxon 500 mg i.v./i.m. einmal plus Azithromycin 1 g (1,5 g scheinen nach neuen Erkenntnissen besser zu sein) oral und Wiederholung von Azithromycin nach einer Woche.

Es wurden im Jahr 2001 von einem Arbeitskreis der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie (AGII) auch Ampicillin+Sulbactam 3 g i.v. 4x/Tag plus Doxycyclin 100 mg oral oder i.v. 2x/Tag empfohlen, wie es auch derzeit noch die Centers for Disease Control and Prevention raten (Workowski und Bolan 2013).

Letztlich scheint kein Therapieregime dem anderen überlegen zu sein.

Bei Nachweis von *Mycoplasma genitalium* sollte nach der neuen europäischen Leitlinie Moxifloxacin gegeben werden (Ross et al. 2018). Die häufige Einnahme von Azithromycin hat zu einer starken Zunahme von Resistenzen gegen dieses Antibiotikum geführt (Horner et al. 2014).

Immer muss bei STI an die simultane Therapie aller Partner gedacht werden.

Etwa nach 3 bis 4 Tagen muss der klinische Zustand und somit die Therapie überdacht werden, auch die Erwägung einer chirurgischen Diagnostik und Therapie.

Bei Nachweis von Gonokokken muss an die häufigen (!) gleichzeitige oropharyngeale oder rektale Infektion mit entsprechender Abstrichdiagnostik gedacht werden, zumal diese Infektionen meist mit einer Kurztherapie nicht ausreichend kuriert werden (Brockmeyer und Spornraft-Ragaller 2013). Frauen, die einmal positiv auf Neisserien oder Chlamydia trachomatis getestet worden sind, haben trotz adäquater Therapie ein erhöhtes Rezidivrisiko und sollten deshalb wiederholt untersucht werden.

Die mikrobiologische Kontrolle soll im Fall von Chlamydien etwa 6 Wochen nach

Therapieende durch NAAT erfolgen, im Fall von Gonokokken ist die Kultur geplant während der Regelblutung aus der Zervix zu entnehmen.

Die tuberkulöse Adnexitis bzw. die Genitaltuberkulose bedarf einer zusätzlichen internistisch-infektiologischen Abklärung mit Suche weiterer Herde/des Primärherdes. Sie kann histologisch durch ein Abradat des Endometrium bzw. am besten mit NAAT/PCR aus peritonealen Gewebeproben (tuberkulöse Peritonealherde erinnern an reiskorn-große Metastasen eines Ovarialkarzinoms) diagnostiziert werden. Die Anzüchtung von *Mycobacterium tuberculosis* dauert Wochen, hat aber den Vorteil, dass mögliche Resistenzen getestet werden können.

Normalerweise kommen Isoniazid 300 mg/Tag, Rifampicin 450 mg/Tag für die Dauer eines Jahres und Ethambutol 15 mg/kg KG für 3 Monate in Betracht. Dies erfordert kompetente ärztliche interdisziplinäre Betreuung in Verbindung mit guter Kooperation der Patientin.

Erklärung zu Interessenskonflikten Der Erstautor erklärt, dass im Zusammenhang mit der Verfassung dieses Artikels keine Interessenskonflikte bestehen.

Der Zweitautor erklärt wegen der Lizenzierung des EndoSwab einen potenziellen Interessenskonflikt.

Literatur

- Brockmeyer NH, Spornraft-Ragaller P (2013) Leitlinie Gonorrhoe bei Erwachsenen und Adoleszenten. AWMF-Register Nr. 059/004 S2k. Stand 2013. ► www.awmf.org
- Horner P, Blee K, Adams E (2014) Time to manage *Mycoplasma genitalium* as an STI: but not with azithromycin 1 g! *Curr Opin Infect Dis* 27:68–74
- Hoyme UB, Kentner A, Mylonas I (2012) Laparoscopic diagnosis of chlamydial pelvic inflammatory

- disease and its impact on chlamydia screening programs. *Eur Obstet & Gynecol* 7:9–13
- Mardh PA, Weström L (1984) Factors that might influence the outcome of studies on the etiology and epidemiology of acute pelvic inflammatory disease. *Scand J Gastroenterol* 19:73–86
- Mendling W, Krasemann C (1986) Bakteriologische Befunde und therapeutische Konsequenzen bei Adnexitis. *Geburtsh Frauenheilk* 46:462–466
- Mendling W, Bethke BA (1986) Oxyuriasis des Eileiters. *Gyn Prax* 10:711–714
- RKI (Robert Koch-Institut) (2016) Erster Nachweis einer Gonorrhö mit einem high-level Azithromycin-resistenten Erreger in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* 21/2016
- Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J (2018) 2017 Guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STI AIDS* 29:108–114
- Sethi S, Zaman K, Jain N (2017) Mycoplasma genitalium infections: current treatment options and resistance issues. *Infect Drug Resist* 10:283–292
- Weström L, Wöllner-Hanssen P (1993) Pathogenesis of pelvic inflammatory disease. *Genitourin Med* 69:9–17
- Workowski KA, Bolan GA (2015) Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2015. *Pelvic inflammatory disease*. *CDC MMWR* 64(RR3):78–82
- Xholli A, Cannoletta M, Cagnacci A (2014) Seasonal trend of acute pelvic inflammatory disease. *Arch Gynecol Obstet* 289:1017–1022

Behandlung der Sterilität

Kilian Vomstein

23.1 Einleitung – 296

23.2 Ursachen und Diagnostik – 296

23.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung – 296

23.2.2 Endokrinologie – 296

23.2.3 Syndrom polyzystischer Ovarien – 298

23.2.4 Uterine Anomalien – 298

23.2.5 Tubenfaktor – 300

23.2.6 Endometriose – 301

23.2.7 Männlicher Faktor – 301

23.3 Therapie – 301

23.3.1 Allgemeine Überlegungen – 301

23.3.2 PCO-Syndrom – 302

23.3.3 Endometriose – 303

23.3.4 Ovarielle Stimulationsbehandlung – 303

Literatur – 305

23.1 Einleitung

Die amerikanische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin definiert Sterilität wie folgt: das Ausbleiben einer Schwangerschaft trotz regelmäßigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr über einen Zeitraum von 12 Monaten oder mehr (Practice Committee of American Society for Reproductive 2013). Weiter wird unterschieden, ob in der aktuellen Partnerschaft bereits eine Schwangerschaft eingetreten ist (sekundäre Sterilität) oder nicht (primäre Sterilität). In 12 Monaten mit regelmäßigem Geschlechtsverkehr ohne Verhütung tritt bei circa 85–95 % der Paare eine Schwangerschaft ein, sodass bei etwa 5–15 % der Paare eine weiterführende Diagnostik notwendig sein wird. Aufgrund der altersabhängigen Reduktion der Fertilität sollte bei Paaren über 35 Jahren ggf. bereits nach 6 Monaten eine weiterführende Diagnostik und ggf. Intervention durchgeführt werden, bei jüngeren Paaren kann dementsprechend länger abgewartet werden. Weitere Indikationen für eine frühere Abklärung können sein:

- Oligo- oder Amenorrhö
- Bekannte uterine Fehlbildungen, Endometriose Grad III/IV
- Bekannte männliche Sterilität

23.2 Ursachen und Diagnostik

23.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Im Rahmen der Erstuntersuchung sollte neben der Erhebung von Laborparametern und der klinischen Untersuchung Wert auf eine ausführliche Anamnese des Paares gelegt werden. So sind die Dauer der ungewollten Kinderlosigkeit und bislang bereits erfolgte Untersuchungsergebnisse zu erfassen. Die Zyklusanamnese sollte die Zykluslänge, das Alter der Menarche und die Ausprägung einer evtl. auftretenden Dysmenorrhö beinhalten. Gibt die Patientin eine Eumenorrhö ohne prä- und/oder postmenstruelles Spotting an,

so ist nicht von einer hormonellen Genese der Sterilität auszugehen. Neben der Schwangerschaftsanamnese sind ebenfalls die bisherige Kontrazeptionsmethode sowie die Sexualanamnese zu erheben. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung ist auf Zeichen einer Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion, einer Androgenisierung, vaginale und uterine Fehlbildungen sowie Auffälligkeiten im Bereich der Adnexe zu achten. Im Rahmen der Abklärung zeigt sich, dass in etwa 70–80 % der Fälle Auffälligkeiten bei beiden Partnern bestehen, welche entweder in Kombination mit denen des Partners, aber auch einzeln, die Chancen einer Schwangerschaft beeinträchtigen.

Häufige Ursachen für Sterilität

- Störungen der Ovarfunktion
- Schilddrüsendysfunktionen
- Endometriose
- Anatomische Malformationen
- Männliche Faktoren

23.2.2 Endokrinologie

Ovarialinsuffizienz

Eine Störung der Ovarfunktion kann bei etwa 15 % der Paare im Rahmen einer Abklärung bei Sterilität identifiziert werden und umfasst bis zu 40 % der weiblichen Ursachen für Sterilität (Mosher und Pratt 1991). Üblicherweise lassen sich Zyklusauffälligkeiten feststellen, wie eine Oligo- oder Amenorrhö. Die häufigsten Ursachen sind eine Hyperprolaktinämie, Hyperandrogenämie und die primäre und hypothalamische Ovarialinsuffizienz. Die Diagnose erfolgt endokrinologisch, basiert jedoch auf einer ausführlichen Zyklusanamnese. Bei Frauen mit Zykluslängen über 35 Tagen und bekannter Oligomenorrhö und Frauen mit Zykluslängen unter 23 Tagen ist von einer Ovarialinsuffizienz auszugehen. Zur Überprüfung der Ovarfunktion stehen verschiedene klinische und laborchemische

Methoden zur Verfügung. In der Praxis wird die Hormonbasisanalyse in Kombination mit der Sonografie die Diagnose einer Ovarialinsuffizienz ermöglichen.

Die vaginale Ultraschalluntersuchung stellt das wichtigste Instrument zur Zyklusbeobachtung dar. Hierbei werden vor allem das Endometrium, der antrale Follikelcount (AFC) und die Follikelreifung beurteilt. Das Follikelwachstum sollte dabei in der Regel 2 mm pro Tag betragen.

Sonografie und Zyklusmonitoring

- Zyklusbeginn: Endometrium strichförmig, Follikel <10 mm
- Zyklusmitte: Endometrium >10 mm, Follikel >17 mm]
- Ovulation: postovulatorisch echodichtes Endometrium >10 mm, unregelmäßig begrenzter Follikel mit Binnenstrukturen, wenig freie Flüssigkeit im Douglas-Raum

Zur Diagnose der festgestellten Ovarialinsuffizienz sollte am Zyklusbeginn eine Hormonbasisdiagnostik erfolgen (Zyklus-tag 3–5, s. Übersicht, zur Diagnostik sh. **■ Tab. 23.1**). Störungen im Schilddrüsenstoffwechsel und Hyperprolaktinämien finden sich bei bis zu 30 % aller normozyklischen Sterilitätspatientinnen. Daher sollte die Prolaktin- und TSH-Bestimmung auch bei Patientinnen ohne Zyklusauffälligkeiten erfolgen. Ebenso sollte standardmäßig eine Bestimmung der Androgene erfolgen, da die klinischen Symptome wie Seborrhö, Akne, Hirsutismus oder Haarausfall bei laborchemisch erhöhten Androgenspiegeln dennoch häufig fehlen. Eine einmalige Progesteronmessung in der Lutealphase zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer Ovulation erfolgt in der zweiten Zyklushälfte, möglichst 7 Tage nach klinisch vermuteter Ovulation (healt **2013**). Ziel der Basisabklärung ist die Beurteilung der hormonellen Regulation des Menstruationszyklus mit Nachweis der Ovulation. Bei

auffälligen Werten sollte im Sinne der Stufen-diagnostik die weitere Diagnostik erfolgen (z. B. Abklärung der Androgene mit Androstendion, 17-OH-Progesteron, HOMA-Index).

Hormonbasisdiagnostik am 3.–5. Zyklustag (AWMF 2019)

- LH
- FSH
- Prolaktin
- Östradiol
- Testosteron
- Freier Androgenindex
- DHEAS
- SHBG
- TSH
- AMH

Ovarialreserve

Betrachtet man die Ovarialreserve der Frau, so zeigt sich, dass die Anzahl der Oozyten bereits ab der Fetalphase abnimmt. Obwohl die Ovarialreserve also mit zunehmendem Alter abnimmt, ist es schwierig, die Geschwindigkeit dieses Prozesses individuell zu bestimmen. Dennoch stellt sich im Rahmen der Kinderwunschbehandlung häufig die Frage nach der Ovarialreserve und einer dahingehenden Beratung der Familienplanung. Die Ovarialreserve kann auf verschiedene Arten bestimmt werden. Dies beinhaltet die Messung von biochemischen Markern (FSH, Estradiol, Inhibin B, Anti-Müller-Hormon [AMH]). Inhibin B und AMH sind Glykopeptidhormone die durch Ovarialfollikel produziert werden und damit ein direktes Maß des Follikel-Pools darstellen. Klinisch kann die Ovarialreserve mittels des antralen Follikel-Counts (AFC) und des Ovarvolumens bestimmt werden. Der AFC korreliert mit der Größe des verbleibenden Pools an Follikeln. Das Ovarvolumen nimmt mit zunehmendem Alter ab und stellt somit einen weiteren Indikator für eine nachlassende Ovarialreserve dar. Insgesamt sind die bestehenden Studien bezüglich Tests zur Ovarialreserve aufgrund

kleiner Gruppengrößen und heterogenen Studiengrößen limitiert. Die Anwendung eines Screeningtests für die Ovarialreserve erzeugt daher eine große Anzahl an falsch-positiven Diagnosen. Generell kann kein Screening-Test zur alleinigen Diagnose einer reduzierten Ovarialreserve herangezogen werden. Dabei bieten der AFC und AMH-Bestimmung die kleinste Variabilität und stellen damit die beiden zu empfehlenden Verfahren dar (Practice Committee of the American Society for Reproductive 2015).

23.2.3 Syndrom polyzystischer Ovarien

Das Syndrom polyzystischer Ovarien (PCOS) gehört zu den hyperandrogenämischen Ovarfunktionsstörungen und zählt mit einer Prävalenz von 15 % zu den häufigsten endokrinen Erkrankungen der Frau im gebärfähigen Alter. Es wird anhand der Rotterdam-Kriterien diagnostiziert. Hierfür müssen 2 der folgenden Kriterien erfüllt sein (Rotterdam 2004):

Rotterdam-Kriterien

- Oligo- oder Anovulation
- Klinische und/oder laborchemische Zeichen der Hyperandrogenisierung
- Polyzystische Ovarien (s. ■ Abb. 23.1)
- Ausschluss anderer Ursachen (M. Cushing, androgenproduzierende Tumoren)

Klinisch ergibt sich ein vielfältiges Bild, etwa 50 % der Frauen sind adipös. Weitere klinische Zeichen beinhalten Androgenisierungsstörungen wie Hirsutismus, Anovulation, eine sekundäre Oligo-/Amenorrhö, aber auch eine primäre Amenorrhö. Zu den Langzeitfolgen eines PCOS zählen eine Hyperinsulinämie,

Insulinresistenz und in der Konsequenz ein Diabetes mellitus. Dauerhaft erhöhte Östrogenspiegel führen zu einem erhöhten Risiko für Endometriumkarzinome. Das metabolische Syndrom führt zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos.

PCO-Syndrom: endokrinologische Auffälligkeiten

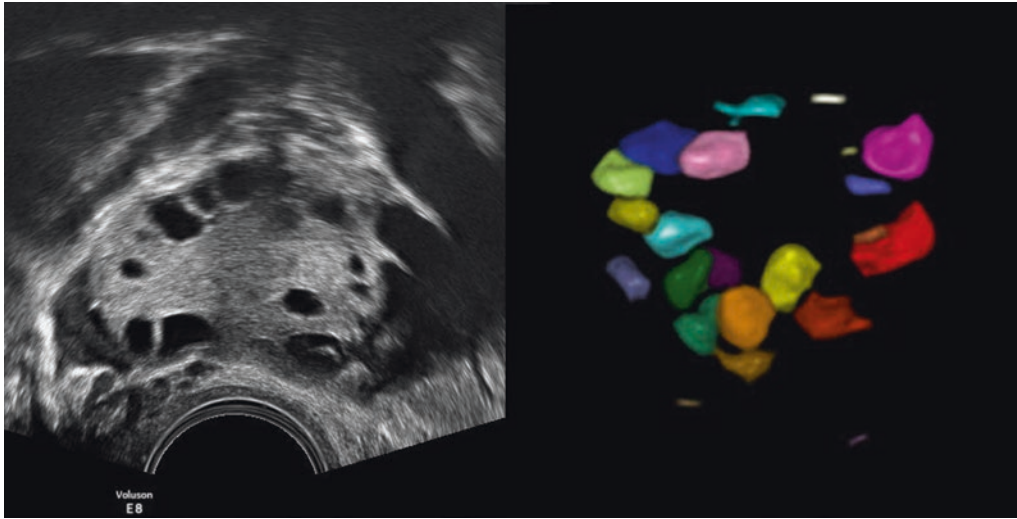
- LH-Wert, bzw. LH/FSH-Quotient (vor allem bei Normalgewichtigen): ↑
- FSH: ↓ ↔
- Testosteron: ↑ ↑
- SHBG ↓
- DHEA ↓ ↔
- Estradiol ↔
- HOMA-Index bei Insulinresistenz: ↑

23.2.4 Uterine Anomalien

Angeborene Uterusfehlbildungen treten mit einer Inzidenz von 5–10 % der Frauen auf. Ihr Einfluss auf die Etablierung einer erfolgreichen Schwangerschaft ist in erster Linie von der Lokalisation abhängig. Alle Veränderungen, die das Cavum uteri einengen, können als Implantationshindernisse wirken. Die häufigste Fehlbildung ist das Uterusseptum. Bei Verdacht auf uterine Anomalien, Myome, intrauterine Polypen und/oder Adhäsionen sollte die Diagnostik daher eine vaginale Sonografie und eine Hysteroskopie umfassen, die ggf. durch eine Laparoskopie ergänzt werden sollte.

- **Im Rahmen der Abklärung bei Sterilität sollte eine Vaginalsonografie erfolgen, ggf. ergänzt durch eine hysteroskopische Untersuchung und ggf. operative Sanierung des Cavum uteri, um das Abortrisiko durch uterine Septen oder submuköse Myome zu reduzieren.**

■ Tab. 23.1 Störungen der Ovarialfunktion. (Nach AWMF 2019)				
Störung der Ovarialfunktion	Symptomatik	Labordiagnostik	Vaginaler Ultraschall	
Lutealphaseninsuffizienz	Verkürzte Lutealphase (<12 Tage nach Ovulation) Prämenstruelle Schmierblutungen	LH, E2, Progesteron ca. 7 Tage nach Ovulation Progesteron mittluteal erniedrigt	Ausschluss Ovarialzysten	
Störung der Eizellreifung	Verkürzte oder verlängerte Follikelphase, ggf. Lutealinsuffizienz oder Anovulation	Verzögerter oder ausbleibender Östradiolanstieg im Zyklusverlauf, erniedrigtes luteales Progesteron	Follikelreifung nicht linear Endometrium <7 mm	
Hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz	Veränderte Zykluslänge, Oligoovulation bis Amenorrhö, begleitend mögliche Hypothyreose	Prolaktin, TSH (bei mehrfach erhöhten Spiegeln, MRT-Schädel)	–	
Hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz/ PCO-Syndrom	Oligoovulation bis Amenorrhö, Hypermenorrhö, klinische Zeichen der Hyperandrogenämie, ggf. Adipositas	Stufendiagnostik 1. FSH, LH, LH/FSH-Koeffizient, E2, Testosteron, SHBG, DHEAS, AMH 2. 17-OH-Progesteron, Androstendion, Ausschluss AGS 3. Insulinresistenz	PCO-typische Ovarien, Ausschluss Ovarialzyste, Beurteilung des Endometriums	
Hypogonadotrope/hypothalamische Ovarialinsuffizienz	Zyklustempostörung, Amenorrhö, häufig Untergewicht	FSH, LH, Östradiol, normales AMH	Endometrium schmal, Ovarien mit normalem AFC	
Hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz	Zyklustempostörung, Amenorrhö	FSH erhöht, LH, Östradiol, erniedrigt, niedriges AMH	Endometrium schmal, Ovarien mit niedrigem AFC	



■ **Abb. 23.1** PCO-typische Ovarien vor allem in der 3D-Rekonstruktion rechts erkennt man die typische, perl-schnurartige randständige Anordnung mehrerer Follikel. (Eigene Abbildung)

23.2.5 Tubenfaktor

Der Abklärung einer Sterilität tubaren Ursprungs kommt aufgrund der hohen Anzahl an Tubenverschlüssen (bis zu 30 %) eine besondere Bedeutung zu. Ursächlich sind meist entzündliche Prozesse, wie rezidivierende Adnexitiden im Rahmen von Chlamydieninfektionen oder anderen Entzündungen. In der Folge kommt es zu einem Tubenverschluss durch Verklebung der Tube, wodurch sich Flüssigkeit im Eileiter staut, welche sonografisch als Hydrosalpinx diagnostiziert werden kann. Die Tubenfunktion kann jedoch auch durch postentzündliche peritoneale Adhäsionen gestört werden. Weitere Ursachen für eine tubare Sterilität stellen Tubenverschlüsse durch extrauterine Schwangerschaften oder im Rahmen einer Endometriose dar, welche auch iatrogen postoperativ bedingt sein können. Andere Ursachen wie ein Kartagener-Syndrom oder Tubenagenesien kommen bedeutend seltener vor.

Für die Überprüfung der Tubenfunktion stehen primär drei Methoden zur Verfügung:

- **Sonografie** - Hystero-Kontrast-Sonografie (HKSG, sonografisches Kontrastmittel)
- **Röntgen** - Hysterosalpingografie (HSG, Röntgenkontrastmittel)
- **Laparoskopie** - Chromopertubation

Die beiden erstgenannten Methoden eignen sich aufgrund der geringeren Invasivität vor allem zum Screening auf Auffälligkeiten und bieten darüber hinaus die Möglichkeit, das Cavum uteri sowie intramurale Tubenanteile nicht-invasiv zu beurteilen. Allerdings können hierbei der Fimbrientrichter, peritubare Adhäsionen und ggf. eine Endometriose nicht mitbeurteilt werden. Den Goldstandard im Rahmen der Abklärung des Tubenfaktors stellt daher die Laparoskopie mit kombinierter Chromopertubation dar. Sie ermöglicht eine differenzierte Beurteilung der Tubenstruktur, der Tubendurchgängigkeit und bietet gleichzeitig die Möglichkeit, Adhäsionen, Endometrioseherde oder sonstige Auffälligkeiten operativ zu sanieren. Über die Notwendigkeit einer Tubendiagnostik im Rahmen einer Sterilitätsbehandlung muss individuell entschieden werden. Liegen anamnestische Faktoren vor, die auf einen

Tubenfaktor hinweisen (wie z. B. Hinweis auf Z. n. Chlamydieninfektion, Z. n. Operationen im kleinen Becken, Z. n. Adnexitiden) sollte eine Abklärung durchgeführt werden. Liegen andere Ursachen, wie ein eingeschränktes Spermogramm oder ein PCOS ohne andere Risikofaktoren vor, kann auf eine Tubendiagnostik zunächst verzichtet werden. Sollten die darauffolgenden Therapieansätze (z. B. Stimulation mit Clomifen bei PCOS) jedoch nicht erfolgreich sein, sollte eine Laparoskopie durchgeführt werden. Capelo et al. untersuchten 92 Patientinnen nach 4 frustrierten Stimulationszyklen mit Clomifen mittels Laparoskopie. Hier zeigte sich bei 40 % der Patientinnen eine Endometriose und bei 20 % Adhäsionen im kleinen Becken (Capelo et al. 2003). Die aktuelle Leitlinie der DGGG, SGGG und OEGGG empfiehlt die Abklärung der Tubendurchgängigkeit mittels Laparoskopie mit Chromopertubation oder HKSG. Wenn zur Tubenabklärung eine Laparoskopie erfolgt, soll diese mit einer Hysteroskopie kombiniert werden (AWMF 2019).

23.2.6 Endometriose

Für den Einfluss der Endometriose auf die Fertilität existieren mehrere Mechanismen, die jedoch wissenschaftlich nicht bewiesen sind. Klar erscheint der mechanische Einfluss durch peritubäre Adhäsionen, jedoch besteht auch ein Einfluss auf die endometriale Rezeptivität und endokrine Veränderungen in Bezug auf die Follikelreifung, Ovulation und Lutealphase. Ebenso kommt es zu einer Störung der tubaren Peristaltik und somit auf den utero-tubaren Transport (Lyons et al. 2002). Für die genaue Ätiologie und Diagnostik der Endometriose sei auf das entsprechende Kapitel verwiesen.

23.2.7 Männlicher Faktor

Wie bereits einleitend erwähnt, sind in bis zu 80 % der Fälle im Rahmen der Abklärung

Auffälligkeiten bei beiden Partnern festzustellen. Daher ist neben einer gynäkologischen Abklärung der Sterilitätsursachen eine andrologische Diagnostik obligat. Diese sollte nicht ausschließlich ein Spermogramm gemäß den Vorgaben der WHO umfassen, sondern eine körperliche Untersuchung mit Sonografie des männlichen Genitales beinhalten (AWMF 2019). Da diese Untersuchung für die weitere Beratung des Paares von grundlegender Bedeutung ist (Pathospermie als ICSI-Indikation), sollte sie parallel zur gynäkologischen Untersuchung am Anfang der Diagnostik erfolgen. Das Spermogramm sollte nach der aktuellsten WHO-Richtlinie erfolgen (World Health Organization 2010). Zur Interpretation sind folgende Begriffe notwendig:

- Volumen: $\geq 1,5$ ml
- Konzentration: ≥ 15 Mio. Spermien/ml
- Progressive Motilität (Kategorie a + b): ≥ 32 %
- Morphologie: ≥ 4 % Normalformen

Hieraus ergeben sich folgende Diagnosen:

➤ **Normozoospermie** - unauffällige Spermogrammparameter

Aspermie - kein Ejakulat (oder retrograde Ejakulation)

Asthenozoospermie - progressive Motilität < 32 %

Azoospermie - keine Spermien im Ejakulat

Oligozoospermie - verminderte Konzentration

Teratozoospermie - Anteil der Normalformationen < 4 %

23.3 Therapie

23.3.1 Allgemeine Überlegungen

Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft sinkt mit zunehmendem Alter (Tab. 3). Die Beratung hinsichtlich der Chancen und Behandlungsoptionen ist daher von grundlegender Bedeutung. Eine Optimierung allgemeiner Faktoren (Reduktion des Körpergewichts, Veränderung von Nahrungsgewohnheiten und Genussmitteleinnahme) sowie eine Normalisierung von Störungen

■ **Tab. 23.2** Schwangerschaftsraten pro Follikelpunktion nach Altersgruppen. (Quelle: Deutsches IVF-Register 2015)

Patientenalter (Jahre)	Klinische Schwangerschaftsrate pro Punktion (in Prozent)
≤29 Jahre	37,4
30–34 Jahre	35,5
35–39 Jahre	29,8
≥40	16,3

anderer endokriner Systeme (Therapie von Schilddrüsendysfunktionen, Normalisierung von Prolaktinspiegeln, Therapieoptimierung eines Diabetes mellitus) verbessern dabei die reproduktionsmedizinischen Therapiemöglichkeiten (■ Tab. 23.2).

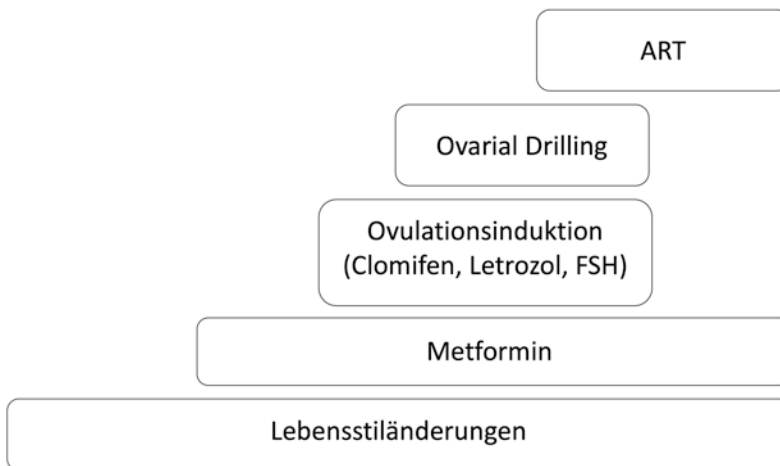
Zeitpunkt der Konzeption

Im Rahmen der Beratung hinsichtlich einer Sterilitätsbehandlung ist die Information des Paares über den Zeitpunkt notwendig, an dem die Chancen auf eine Konzeption am höchsten sind. Diese steigt circa drei Tage vor der Ovulation auf ein Plateau mit dem Maximum am Tag vor der Ovulation und fällt dann erneut auf praktisch null ab.

23.3.2 PCO-Syndrom

Die Beeinträchtigung der Fertilität bei PCOS beruht auf der Störung der Ovulation mit Oligoovulation und Anovulation. Die Therapie des PCOS erfolgt nach einem Stufenschema. Hierbei sollte darauf hingewiesen werden, dass eine Stoffwechseleinstellung durch Lebensstiländerung mit Umstellung der Ernährung und Gewichtsregulierung bei vielen Frauen bereits zu einer Besserung der Hyperandrogenämie und Zyklusstörungen führen kann (Moran et al. 2011). Die Insulinresistenz kann in Zusammenarbeit mit einem internistischen Endokrinologen oder Diabetologen mit Metformin therapiert werden (Off-label-Indikation, einschleichend bis zu einer Dosierung von bis zu 2- bis 3-mal tgl. 500 mg). Auf die Anwendung im Off-label-Einsatz sollte hingewiesen werden. Darüber hinaus sollte die Patientin über die häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen aufgeklärt werden (■ Abb. 23.2).

Im Rahmen der Sterilitätsbehandlung bei PCOS muss meist eine hormonelle Stimulation durchgeführt werden. Die hormonelle Stimulation erfolgt in der Regel mit Clomifen (50 mg 1x tgl. für 5 Tage), oder gemäß der aktuellen Leitlinie der ESHRE mit Letrozol (2,5–5 mg 1x tgl. für 5 Tage) im Off-label



■ **Abb. 23.2** Stufenkonzept der Therapie bei PCOS und Kinderwunsch. (Nach AWMF 2019)

Einsatz (Teede et al. 2018). Bei Versagen der Letrozol/Clomifentherapie kommen Gonadotropine zur Anwendung, wobei bei PCO-Patientinnen ein besonderes Risiko für ein Überstimulationssyndrom besteht. Andere Verfahren, wie das „Ovarial Drilling“ im Rahmen einer Laparoskopie kommen nur selten zur Anwendung, zeigten aber in Studien teilweise ähnliche Schwangerschaftsraten wie die hormonelle Stimulation (Farquhar et al. 2012). Liegen keine weiteren Gründe für eine Infertilität vor (z. B. männliche Infertilität), muss in der Regel nicht auf eine IVF/ICSI-Behandlung zurückgegriffen werden.

23.3.3 Endometriose

Bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch und einer Endometriose rASRM Stadium I–II sollte im Rahmen einer laparoskopischen Diagnosesicherung eine Entfernung der peritonealen Endometrioseherde erfolgen (Dunselman et al. 2014; AWMF 2019). Dieses Vorgehen zeigte einen positiven Effekt auf die SSR und LGR (Johnson et al. 2013), der in einer Cochrane-Analyse zweier RCTs (Brown und Farquhar 2014) bestätigt wurde.

Brown et al. fassten in einer Übersicht alle Cochrane-Reviews zur Endometriose zusammen und formulierten folgende Kernaussagen (Brown und Farquhar 2014):

- Die laparoskopische Therapie einer Endometriose rASRM I/II verbessert die Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten in den ersten 12 postoperativen Monaten im Vergleich zur diagnostischen Laparoskopie (Evidenz: mäßig).
- Die Vortherapie mit einem GnRH-Agonisten über einen Zeitraum von 3 Monaten verbessert die Schwangerschaftsraten bei einer anschließenden Kinderwunschbehandlung (Evidenz: niedrig).
- Andere medikamentöse Therapien (GnRH-Agonisten vs. -Antagonisten, hormonelle Kontrazeption) zeigen keinen signifikanten Unterschied (Evidenz niedrig).

- Die Abortrate wird weder durch eine medikamentöse noch durch eine chirurgische Therapie verändert (Evidenz: niedrig).

Es zeigt sich, dass die Evidenz zur Therapie der Endometriose im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung im Gegensatz zu sonst postulierten Meinungen insgesamt gering ist. Daher muss für die Patienten ein individuelles Konzept anhand des Krankheitsstadiums, des Alters, der Komorbiditäten und des Leidensdrucks gefunden werden.

23.3.4 Ovarielle Stimulationsbehandlung

Ziel der ovariellen Stimulation ist die Unterstützung der Eizellreifung. Die Therapieoptionen sind dabei von der jeweiligen klinischen Situation abhängig. In der gynäkologischen Praxis spielen die Stimulation mit Clomifen und ggf. die Low-dose-Gonadotropingabe die größte Rolle, da die weiteren Maßnahmen wie IVF/ICSI in der Regel in spezialisierten reproduktionsmedizinischen Zentren durchgeführt werden. Daher wird im Folgenden auf diese beiden Methoden weiter eingegangen. Zum Vorgehen bei IVF/ICSI sei auf die Fachliteratur verwiesen.

Clomifen

Bei Clomifen handelt es sich um einen selektiven Östrogenrezeptormodulator, der zu einer gesteigerten FSH- und LH-Ausschüttung führt und somit die Eizellreifung im Ovar stimuliert. Clomifen wird in der Regel bei hypothalamisch-hypophysärer Ovarialinsuffizienz verwendet. Vor allem Patientinnen mit PCOS profitieren von einer Clomifenstimulation. Clomifen wird dabei in einer Dosierung von 50 mg pro Tag verordnet. Die Häufigkeit der Stimulationszyklen sollte besonders vor dem Hintergrund des Alters der Patientin gewählt werden, in der Regel aber 6 Zyklen nicht überschreiten. Die Stimulation erfolgt über 5 Tage, beginnend am 2.–5. Zyklustag. Vor Beginn

der Stimulation sollte die Endometriumdicke erfasst (vor Stimulationsbeginn <6 mm) und die Kontrolle der Adnexe beidseits (keine Follikel >10 mm) sonografisch erfolgen. Das Ansprechen sollte sonografisch am 10.–12. Zyklustag kontrolliert werden. Eine Hormonanalyse muss nicht in jedem Fall erfolgen, kann jedoch bei unklarem Ultraschallbefund weiteren Aufschluss über die Stimulation geben. Bei einer Leitfollikelgröße von ~ 18 mm kann von einer reifen Eizelle ausgegangen werden, sodass entweder eine spontane Ovulation abgewartet werden kann oder die Ovulationsinduktion mit hCG induziert werden kann. Die Endometriumdicke beträgt idealerweise 8 mm, jedoch ist unter Clomifen nicht immer ein idealer Endometriumaufbau zu beobachten. Dies scheint allerdings nur wenig Einfluss auf die Schwangerschaftsraten zu haben. Um höhere Mehrlingsschwangerschaften zu vermeiden sollte bei mehr als 2 Follikeln die Behandlung abgebrochen werden und das Paar sollte in diesem Zyklus mit Barrieremethoden verhüten. Bei dem beschriebenen Vorgehen kommt es in circa 50 % der Fälle zu ovulatorischen Zyklen. Eine Dosissteigerung auf 100 mg bei Patientinnen, die auf 50 mg nicht adäquat reagiert haben, führt in 21 % der Fälle zum Erfolg. Eine weitere Dosissteigerung auf 150 mg führt nur noch bei 8 % der non-responder bei 100 mg zum Erfolg. Vor einer Dosissteigerung auf 150 mg sollte daher der Umstieg auf eine andere Stimulationsmethode überdacht werden (Rostami-Hodjegan et al. 2004). Das Nebenwirkungsprofil umfasst Übelkeit, Sehstörungen und gelegentlich Brust- sowie Unterbauschmerzen. Eine Stimulationsbehandlung mit Clomifen führt zu einer erhöhten Mehrlingsrate, welche in der Literatur mit 10–15 % angegeben wird.

Low-dose Gonadotropine

Gonadotropine als niedrig dosierte (low-dose) Stimulation werden gewöhnlich in der Second-line-Stimulationstherapie nach Clomifen verwendet. Bei FSH-Stimulationen kann

die geeignete Startdosis anhand des Alters der Patientin, der ovariellen Reserve und der individuellen Erfahrung aus bisherigen Stimulationen festgelegt werden. Die Startdosis für Patientinnen unter 35 Jahren liegt üblicherweise bei 33–50 IE FSH pro Tag. Bei Patientinnen, die in vorangegangenen Stimulationen mit einem starken Follikelwachstum reagiert haben, kann auch ein Beginn mit 25 IE gerechtfertigt sein. Die Patientin muss über die Möglichkeit einer Überstimulation aufgeklärt werden (Practice Committee of American Society for Reproductive 2008).

Im Vergleich zu Clomifen sollte die Behandlung früher begonnen werden (2.–3. Zyklustag), um eine adäquate Follikelreifung zu gewährleisten. Eine Zyklusüberwachung sollte früher als bei Stimulation mit Clomifen erfolgen (8.–10. Zyklustag). Ist am 10. Zyklustag ein Leitfollikel von 15–16 mm nachweisbar, kann nach 1–2 Tagen mit hCG die Ovulation ausgelöst werden. Es ist mit einer größeren Endometriumdicke als bei der Clomifenstimulation zu rechnen. Wie bereits beschrieben, beträgt das Follikelwachstum 1–2 mm pro Tag, sodass bei kleineren Follikeln ggf. eine weitere Kontrolle nach 1–2 Tagen durchgeführt werden sollte. Eine Erhöhung der Dosierung sollte frühestens nach 12–14 Tagen erfolgen (Erhöhung um 25 IE).

23.3.4.1 Therapie eines Überstimulationssyndroms

Während die ovarielle Stimulationstherapie im Rahmen einer IVF/ICSI-Behandlung in spezialisierten reproduktionsmedizinischen Zentren erfolgt, ist das Überstimulationssyndrom (OHSS) wesentlich häufiger im Alltag der gynäkologischen Praxis anzutreffen. Daher soll an dieser Stelle auf die Einteilung und Therapie eingegangen werden. Es gibt verschiedene Faktoren, welche die Wahrscheinlichkeit eines OHSS erhöhen. Hierzu zählt unter anderem ein PCOS, Hypothyreose, hohe Estradiolspiegel vor hCG-Gabe (>1500 pg/ml), multiple Follikel (mehr als 3 von 15–16 mm Größe), Stimulation mit GnRH-Analoga.

Einteilung des OHSS**Leichtes OHSS Grad I:** - gespanntes Abdomen**Grad II:** - Grad I plus Übelkeit, Erbrechen, vergrößerte Ovarien (5–12 cm)**Mäßiges OHSS Grad III:** - Grad II plus Aszites**Schweres OHSS Grad IV:** - Grad III plus Aszites und/oder Hydrothorax oder Dyspnoe**Grad V:** - Grad IV plus Gerinnungsstörungen, eingeschränkte Nierenfunktion, Hämokonzentration

Da die Symptome eines OHSS zeitlich limitiert sind, ist die Therapie symptomatisch und sollte möglichst konservativ erfolgen. Die Behandlung leichter Überstimulationen kann nach ausführlicher Anleitung der Patientin ambulant erfolgen. Bei einem höhergradigen OHSS ist die stationäre Aufnahme zur Überwachung indiziert.

Überwachung bei OHSS

- Täglich Messung des Bauchumfangs und des Gewichts
- Abdominelle Untersuchung, Auskultation der Lunge/Pleura
- Sonografie (Aszites, Ovarien)
- Ggf. Monitoring mittels EKG, Pulsoxymetrie und O₂-Gabe
- Flüssigkeitsbilanzierung, ggf. Urindauerkatheter
- Labor: kleines Blutbild (Hämatokrit!), Serumeiweiß, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Leberwerte, Gerinnungsstatus

Stadienabhängige Therapie des OHSS (nach Leidenberger 2014):

Leichtes OHSS:

Engmaschige, ambulante Kontrollen, Aufklärung der Patientin

Mäßiges OHSS:

Abwartendes Procedere, engmaschige Kontrollen, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, ggf. Thromboseprophylaxe mit NMH

Schweres OHSS:

- Bei HKT >45 % ggf. HAES-Gabe bis max 1000 ml/24 h, maximal 3 Tage
- Flüssigkeitsmenge i.v. auf 2500 ml/Tag begrenzen, oral max. 500 ml/d, bei HKT <40 % weiter reduzieren
- Bei HKT >40 % und Ausscheidung <50–100 ml/h ggf. Dopamingabe unter Intensivbedingungen
- Bei HKT <40 % und Ausscheidung <50–100 ml/h: Furosemid 10 mg i.v. alle 6 h. Falls nicht ausreichend ggf. Furosemid-Perfusor. Cave: Kalium!
- Bei ausgeprägtem Aszites mit Atembehinderung ggf. Drainage des Aszites
- Pleurapunktion nur in absoluten Ausnahmefällen
- Thromboseprophylaxe (z. B. Fragmin P forte 2x/d, ATS, Mobilisation)
- Bei Hypoalbuminämie <20 g/l ggf. Albuminsubstitution
- Operation nur bei V. a. Stieldrehung

Literatur

- AWMF (2019) Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung (ART). Registernummer 015–085.
- Brown J, Farquhar C (2014) Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev(3):CD009590
- Capelo FO, Kumar A, Steinkampf MP, Azziz R (2003) Laparoscopic evaluation following failure to achieve pregnancy after ovulation induction with clomiphene citrate. Fertil Steril 80(6):1450–1453
- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W, E. S. o. H. R. a. Embryology (2014) ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod 29(3):400–412
- Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J (2012) Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev (6):CD001122.
- healt, N. c. c. f. w. s. a. c. s. (2013) NICE clinical guidelines: Fertility: assessment and treatment for

people with fertility problems, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.

Johnson NP, Hummelshoj L, W. E. S. M. Consortium (2013) Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 28(6):1552–1568

Leidenberger FA, Strowitzki T, Ortmann O (Hrsg) (2014) *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*. Bücher. Berlin, Heidelberg, Springer, SpringerLink

Lyons RA, Djahanbakhch O, Saridogan E, Naftalin AA, Mahmood T, Weekes A, Chenoy R (2002) Peritoneal fluid, endometriosis, and ciliary beat frequency in the human fallopian tube. *Lancet* 360(9341):1221–1222

Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ (2011) Life-style changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (7):CD007506

Mosher WD, Pratt WF (1991) Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 56(2):192–193

Practice Committee of American Society for Reproductive, M (2008) Use of exogenous gonadotropins in anovulatory women: a technical bulletin. *Fertil Steril* 90(5 Suppl):S7–12

Practice Committee of American Society for Reproductive, M (2013) Definitions of infertility and

recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 99(1):63

Practice Committee of the American Society for Reproductive, M (2015) Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 103(3):e9–e17

Rostami-Hodjegan A, Lennard MS, Tucker GT, Ledger WL (2004) Monitoring plasma concentrations to individualize treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 81(5):1187–1193

Rotterdam EA-SPCWG (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81(1):19–25

Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ, P. N. International (2018) Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 33(9):1602–1618

World Health Organization (2010) WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5. Aufl. World Health Organization, Geneva



Harninkontinenz – Diagnostik und Therapie

Angelika Barth

24.1 Einleitung – 308

24.2 Diagnostik – 308

24.2.1 Anamnese – 308

24.2.2 Gynäkologische Untersuchung – 309

24.2.3 Sonografie (perinaler oder Introituschall) – 309

24.2.4 Urodynamik – 310

24.3 Therapieoptionen – 310

24.3.1 Überaktive Blase – 310

24.3.2 Belastungsinkontinenz – 313

24.4 Deszensus und Prolaps – 315

24.4.1 Anatomie des kleinen Beckens und der Leitstrukturen – 315

24.4.2 Therapie – 316

Literatur – 317

24.1 Einleitung

Etwa 4 Mio. Frauen leiden in Deutschland an einer Inkontinenz. Dieser Zustand bedeutet für die Betroffenen eine erhebliche Einschränkung ihrer Lebensqualität (Goepel et al 2002).

Extraurethrale Harninkontinenz (z. B. ektope Urethereinmündung oder ähnliche Fehlbildungen), Überlaufblase und Reflexblase (Folge einer radikalen Operation, Radiatio im kleinen Becken oder von neurologischen Störungen) sind im Vergleich zu den in Tab. 24.1 genannten Formen wesentlich seltener.

24.2 Diagnostik

24.2.1 Anamnese

Bereits durch eine genaue Erfragung der Symptome lässt sich eine Verdachtsdiagnose stellen und eine konservative Therapie einleiten. Es wurden verschiedenen Fragebögen entwickelt (z. B. Gaudenz 1979; ICIQ-SF; Tab. 24.2). Urinverlust beim Husten, Lachen etc. spricht für eine Belastungsinkontinenz, während häufiger Harndrang und eine erhöhte Miktionsfrequenz auch in der Nacht auf eine Dranginkontinenz hinweisen.

Tab. 24.1 Hauptsächliche Formen der Inkontinenz

Inkontinenz	Kennzeichen	Häufigkeit
Belastungsinkontinenz	Unfreiwilliger Harnabgang bei körperlicher Tätigkeit (z. B. Husten)	50 %
Dranginkontinenz („überaktive Blase“)	Nicht unterdrückbarer Harndrang mit Flüssigkeitsverlust	30 %
Mischinkontinenz	Kombination der oben genannten Symptomen	20 %

Tab. 24.2 ICIQ-SF, Fragebogen zur Erfassung von Harninkontinenzbeschwerden

Wie häufig verlieren Sie Urin?	Nie 1 × /Woche 2–3 × /Woche 1 × /Tag Mehrmals täglich Ständig
Wie viel Urin verlieren Sie?	Kein Urinverlust Kleine Mengen Mittlere Mengen Große Mengen
Wie sehr beeinträchtigt Sie der Urinverlust in Ihrem Alltag?	(Nicht) 0–1–2–3–4–5–6–7–8–9–10 (Extrem)
Wann verlieren Sie Urin?	Niemals Vor Erreichen der Toilette Beim Husten/Niesen Während des Schlafes Bei körperlicher Aktivität Urinverlust nach dem Wasserlassen Urinverlust ohne erkennbare Ursache Ständiger Urinverlust

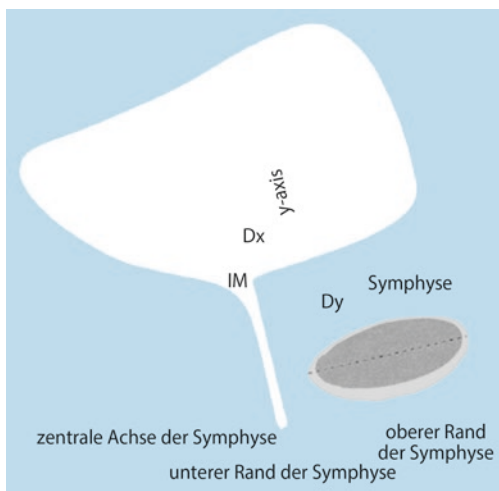
Bei unklaren Symptomen oder zur Überprüfung einer Therapie ist die Führung eines Miktionsstagebuches (Trinkmenge, Miktionsfrequenz, Urinverlust) sinnvoll.

24.2.2 Gynäkologische Untersuchung

Neben der Erhebung des Beckenbodenstatus zum Nachweis eines Deszensus können die Schleimhautverhältnisse auf Zeichen des Hormonmangels untersucht werden. Hierbei reichen in der Regel die Inspektion und ein Nativpräparat aus. Bei gefüllter Blase kann in Steinschnittlage durch einen positiven Hustentest die Beckenbodeninsuffizienz nachgewiesen werden. Die Messung der Beckenbodenkraft kann entweder mit einem Pelvimeter oder semiquantitativ digital durch seitengetrennte Palpation nach dem Oxford-Schema durchgeführt werden (■ Tab. 24.3).

24.2.3 Sonografie (perinaler oder Introituschall)

Neben der Beurteilung der muskulären Funktion des Beckenbodens kann die Lageveränderung der Harnröhre und des Blasenhalses beurteilt werden (■ Abb. 24.1). Eine Trichterbildung im Bereich der proximalen Urethra und eine hypermobile Urethra weisen auf eine Belastungsinkontinenz hin. Eine verdickte



■ **Abb. 24.1** Quantitative Parameter für die Ultraschalluntersuchung der Frau (Blase, Harnröhre); ICI (1998) Monaco. (Aus Goepel und Heidler 2007)

Blasenwand von >6 mm macht eine Detrusorhyperaktivität wahrscheinlich. Dieses Merkmal soll unabhängig von der Blasenfüllung sein.

- **Sinnvoll ist die Messung bei einer mittleren Blasenfüllung von 100–300 ml an 3 unterschiedlichen Stellen.**

Die Beurteilung wird in aller Regel als Blickdiagnose ausgeführt. Die Bestimmung von Winkeln ist für Studien wichtig, in der Praxis aber entbehrlich.

Die Restharnbestimmung stellt einen wichtigen Teil der Untersuchung dar. Liegen Restharnwerte reproduzierbar über 100 ml vor, schließt dieser Befund eine isolierte Belastungs- oder Dranginkontinenz aus.

Die Bestimmung der im sagittalen Schnittbild gut sichtbaren Harnröhrenlänge (Normwert zwischen 3 und 4 cm) erleichtert bei einer TVT-Einlage die Positionierung des Bandes. Bis auf wenige Ausnahmen fehlen dafür aber Standardisierung und Validisierung.

Die 4D-Beckenbodensonographie ermöglicht eine Beurteilung der Muskeln und des Bindegewebes. Damit soll das Risiko eines Rezidivs nach Descensusoperation besser abschätzen können.

■ **Tab. 24.3** Oxford-Schema zur digitalen transvaginalen Beurteilung der Beckenbodenkontraktilität

Grad	Kraft
0	Keine
1	Angedeutet
2	Schwach
3	Mäßig
4	Gut

24.2.4 Urodynamik

Im Rahmen der Abklärung einer Harninkontinenz muss ein Harnwegsinfekt ausgeschlossen werden (Streifentest); bei auffälligem Befund muss eine bakteriologische Untersuchung mit anschließender Therapie durchgeführt werden.

Als invasive Untersuchung ist das folgende Vorgehen nicht in jedem Fall bei einer Erstvorstellung und vor allem nicht bei einem konservativen Therapieversuch notwendig. Entsprechend der S⁴ Leitlinie der DGGG ist vor einer Harninkontinenzoperation diese Untersuchung sinnvoll. Notwendig wird sie bei besonderen Risikofaktoren oder einem Revidingriff.

Es wird die Blasenfüllung [Nachweis von ungehemmten Detrusorwellen und einer verminderten Blasenkapazität bei einer überaktiven Harnblase („Urgeinkontinenz“)] und die Blasenentleerung durch eine Harnflussmessung (Uroflow) zum Ausschluss einer signifikanten Entleerungsstörung getestet (■ Abb. 24.2). Ruhe- und Stressprofil in der Harnröhre ermitteln die Druckverhältnisse in der Harnröhre und bestätigen so eine Belastungsinkontinenz (■ Abb. 24.3 und 24.4). Der Ruheverschlussdruck verändert sich im Laufe des Lebens (Normwert: 100 minus Lebensalter). Unabhängig davon liegt

bei einem Druck von <20 cm H₂O eine hypotone Urethra vor, die als negativer Prognosefaktor für den Erfolg einer Inkontinenzoperation gilt.

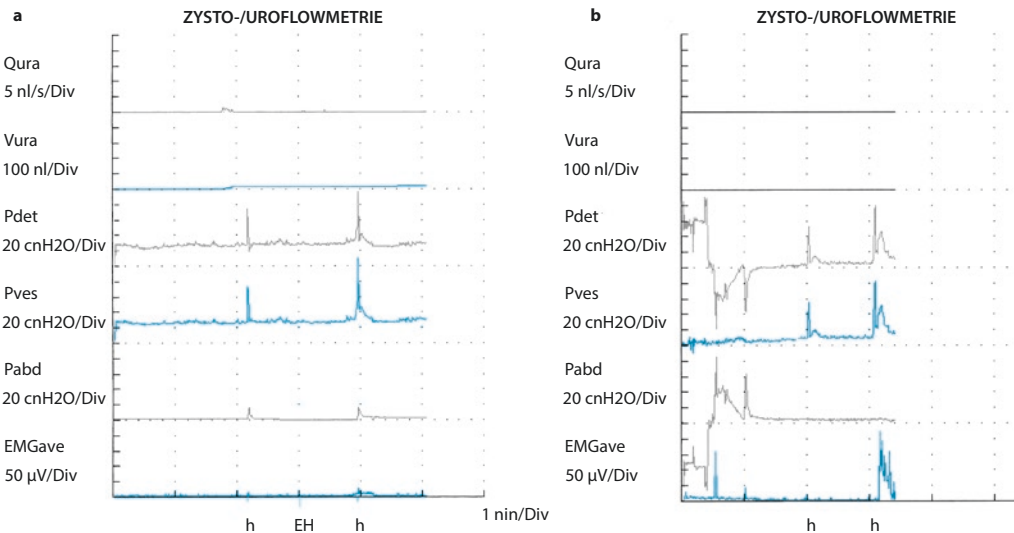
Bei unklaren Befunden kann im Anschluss an die Untersuchung eine Zystoskopie zur weiteren Abklärung v.a. bei der Dranginkontinenz durchgeführt werden. Der Nachweis einer interstitiellen Zystitis kann nur mit dieser Untersuchung, ggf. mit Gewebeentnahme, geführt werden.

24.3 Therapieoptionen

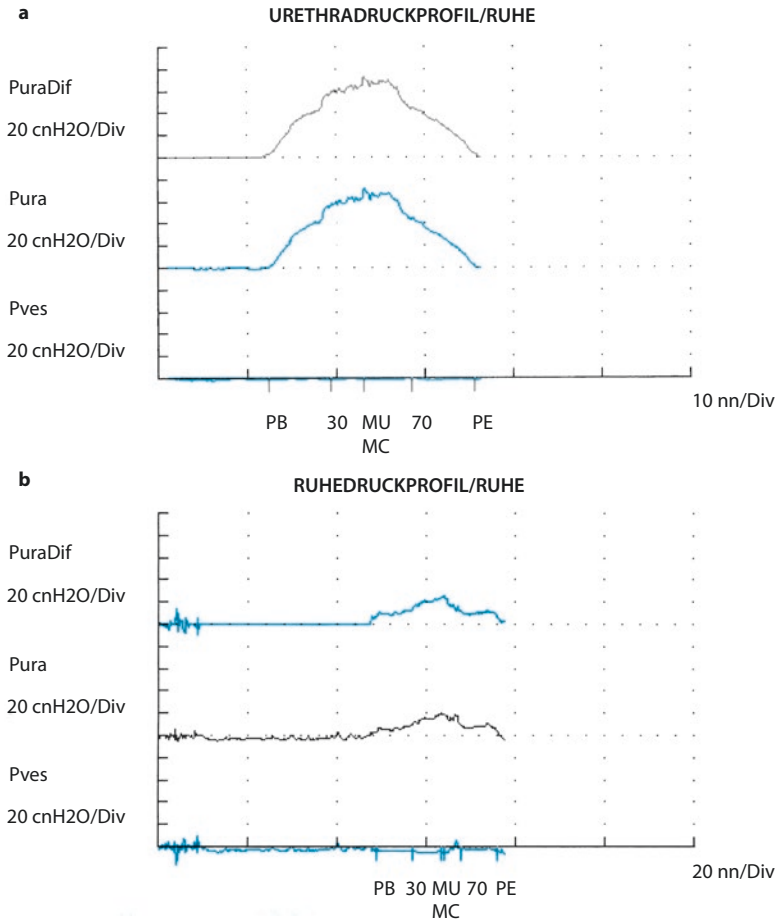
24.3.1 Überaktive Blase

24.3.1.1 Medikamentöse Therapie

Eine lokale Östrogenisierung zum Ausgleich einer Schleimhautatrophie sollte immer am Anfang stehen. Im deutschsprachigen Raum wird Estriol als schwaches Östrogen verwendet das sich durch eine die Datenlage uneinheitlich (Lit. Pruthi S, et al. Current overview of the management of urogenital Atrophy in woman with Breast Acohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. synthetisches Estradiolderivat Promestriene dessen Resorption bei 1 % liegt. (Santos i, Clissold S.)



■ Abb. 24.2 Zystonometrie. **a** Unauffällige Blasenfüllung; **b** Detrusorkontraktionen nach Hustenstoß



■ **Abb. 24.3** Urethraruheprofil. **a** Unauffälliges Ruheprofil; **b** hypotone Urethra

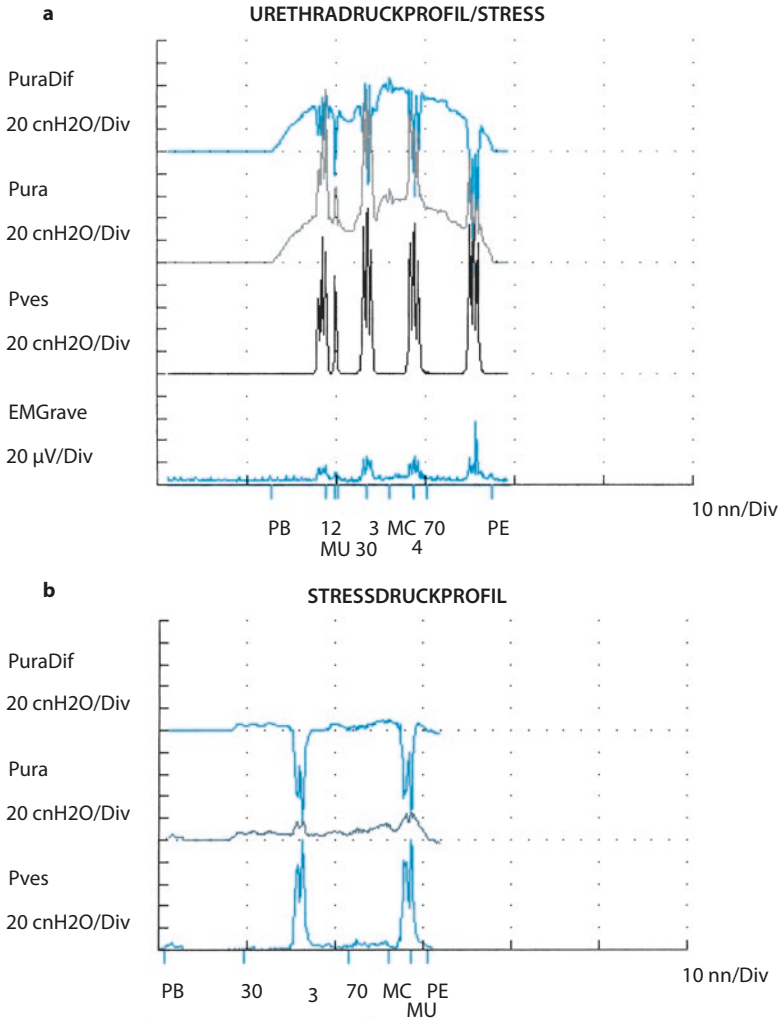
Nach Ausschluss einer organischen Ursache (Harnwegsinfekt, interstitielle Zystitis, Tumoren) und Ausgleich eines Hormondefizites durch eine lokale Östrogenisierung werden Anticholinergika eingesetzt. Dabei sollen Präparate mit einer Retardwirkung bevorzugt werden, um über eine einmalige Einnahme oder die transdermale Gabe (Kentera) die Nebenwirkungsrate und Schwere der Symptome zu verringern.

Häufige Nebenwirkungen Mundtrockenheit, verminderte Tränenflüssigkeit, Obstipation, Restharnbildung. Gerade bei älteren Patientinnen müssen die Auswirkungen auf die

kognitiven Fähigkeiten berücksichtigt werden. Bei Dridase ist von einer permanenten Wirkung auszugehen.

Kontraindikationen Engwinkelglaukom, kardiale Arrhythmien.

Die intravesikale Behandlung mit Botox ist wenig invasiv und kann ohne Narkose durchgeführt werden. Die Wirkung hält zwischen 6 und 12 Monate an und kann wiederholt werden. Eine häufige Komplikation sind neben der Nachblutung und der Infektion erhöhte Restharmengen und Harnverhalt. Restharmengen um 100 ml werden akzeptiert. Diese Störung ist reversibel.



■ Abb. 24.4 Urethrastressprofil. **a** Positiver Verschlussdruck; **b** negativer Verschlussdruck

24.3.1.2 Pessartherapie

Bei gleichzeitig vorliegendem Deszensus oder ausgeprägter Narbenbildung nach vorausgegangener Operation/Strahlentherapie können durch eine geeignete Pessaranwendung die Symptome gebessert werden, die durch eine Aktivierung der im Blasenhalshal befindlichen Dehnungsrezeptoren ausgelöst werden – verursacht durch den vermehrten Zug auf den Blasenhalshal. Eine derartige Behandlung macht eine erneute Operation

durch Verbesserung der Gewebeverhältnisse erst möglich.

24.3.1.3 Elektrotherapie

Durch die elektrische Reizung der Sakralnerven (überwiegend im Bereich von S3) kann die Harnblase motorisch ruhig gestellt werden (inhibitorischer Pudendus-pelvicus-Reflex). Bei Besserung der Symptome kann die Implantation eines permanenten Neurostimulators erwogen werden.

24.3.1.4 Denervierung der Harnblase

In therapierefraktären Fällen mit hohem Leidensdruck kann als Ultima ratio eine zunächst passagere (Botox), bei nachgewiesenem Erfolg auch permanente Denervierung des Detrusors durchgeführt werden. Dabei werden Neurotomien entweder peripher oder zentral durchgeführt. Die Erfolgsraten liegen für die einzelnen Verfahren um die 50 % (Petri 2000).

24.3.2 Belastungsinkontinenz

24.3.2.1 Beckenbodenschulung

Zu diesem Komplex gehört einmal das eigentliche Beckenbodentraining, welches zumindest am Anfang unter fachkundiger Anleitung durchgeführt werden sollte, um falsche Bewegungsabläufe zu verhindern. Voraussetzung dafür ist zunächst die Bereitschaft der Patientin, diese Maßnahme auch danach eigenverantwortlich weiterzuführen. Außerdem muss die Muskulatur bewusst betätigt werden können.

Ist bei der klinischen Untersuchung keine oder nur eine sehr geringe Aktivität festgestellt worden, sollte zunächst eine Elektrostimulationstherapie oder ein Biofeedbackverfahren angewendet werden:

- **Keine Muskelaktivität** nachweisbar (Grad 0 nach Oxford-Schema; ■ Tab. 24.2) → Elektrostimulationsbehandlung
- **Mäßige Muskelaktivität** (Zuckung) feststellbar (Grad 1–2 nach Oxford-Schema; ■ Tab. 24.2) → Biofeedback

Eine weitere Behandlungsoption ist z. B. die Konustherapie (Femcon Set), bei der die Patientin intravaginal eingeführte konusartig geformte Gewichte mit steigendem Gewicht halten muss.

24.3.2.2 Pessare

Durch die Einführung neuer Materialien hat diese Behandlung einen erneuten Aufschwung

genommen. Sie ermöglichen der Patientin die Selbstbehandlung. Das Hilfsmittel kann immer dann, wenn es benötigt wird, eingesetzt und spätestens nach 24 h entfernt und gesäubert werden. Dadurch werden die früher häufigen Komplikationen wie ständiger Fluor und Druckstellen sicher vermieden. Bei Frauen, die diese Art der Behandlung nicht wollen, ist weiterhin das kontinuierliche Tragen für 6–8 Wochen mit Wechsel durch den behandelnden Gynäkologen machbar (dies gilt aufgrund der größeren Auflagefläche nicht für das Würfelpessar; ■ Tab. 24.4). Es sind auch wieder Pessare mit Luftfüllung auf dem Markt (Donut-Pessare). Die Firmen bieten bis auf die Donut Pessare Sets für die Anpassung an. Einfach in der Handhabung vor allem bei Belastungsinkontinenz ohne ausgeprägten Descensus sind die Inkontinenztampon (z. B. Pro Dry oder Cotam).

24.3.2.3 Medikamentöse Therapie

Es steht ein Medikament zur Verfügung, dass über eine selektive Hemmung der Noradrenalin-, Dopamin- und Serotoninaufnahme am Onuf-Kern im Sakralmark über eine Steigerung der Aktivität des M. sphincter externus zu einer Abnahme des unwillkürlichen Urinverlustes führt. Yentreve ist für die Therapie der 2.- bis 3.-gradigen Belastungsinkontinenz zugelassen. Dieses Medikament

■ Tab. 24.4 Umrechnungstabelle Ring- zu Würfelpessar

Ringpessar	Würfelpessar
50 mm	0
55–60 mm	1
60–70 mm	2
70–75 mm	3
80–85 mm ^a	4
Ab 90 mm ^a	5

Es sollte immer das kleinste, das sitzt, genommen werden

^aNur in Ausnahmefällen notwendig

ist nicht in allen Ländern für die Indikation Belastungsinkontinenz zugelassen.

Kontraindikation:

Einnahme von MAO-Hemmern.

Nebenwirkung Die wichtigsten Nebenwirkungen dieser Stoffgruppe sind Übelkeit und Müdigkeit, die in bis zu 20 % auftreten können. Daher ist eine einschleichende Einnahme unbedingt erforderlich (Beginn mit 20 mg abends, die Standarddosierung beträgt 2×40 mg). Bei gutem Erfolg kann nach 6–12 Monaten ein Auslassversuch unternommen werden.

24.3.2.4 Operative Therapie

■ Indikationen

- Vorhandener Leidensdruck der Patientin.
- Konservative Therapie erfolglos oder nicht durchführbar.
- Keine nachgewiesene Blasenentleerungsstörung.
- Es besteht keine Kontraindikation gegen einen operativen Eingriff.

■ Operationstechniken

Siehe [Übersicht](#).

Methodenauswahl nach klinischen Gesichtspunkten

- Kolposuspension
 - Lateraler Defekt v. a. bei gleichzeitiger Restharnbildung, Miktionsstörung und Drangsymptomen
 - Rezidivsituation nach spannungsfreier Bänderinlage
 - Zusätzlich geplante abdominale Eingriffe: z. B. Deszensuschirurgie, Hysterektomie
- Bänderinlage
 - Belastungsinkontinenz ohne wesentlichen Deszensus
 - Rezidivsituation nach Kolposuspension

- Geplante weitere vaginale Eingriffe
- Transobturatorieller Zugang
 - Zustand nach abdominalen Eingriffen im kleinen Becken (Narbenbildung)
 - Adipositas permagna
- Einfügen der Minischlingen zwischen TVT und Injektion
 - Minischlingen haben die gleiche Indikation wie TVT-Bänder („tension free vaginal tape“, spannungsfreies Vaginalband).
- Suburethrale Injektion
 - Starre Urethra (nach mehrfachen Operationen, Strahlentherapie)
 - Multimorbidität

➤ **Die abdominale Kolposuspension modifiziert nach Burch und die spannungsfreie Bänderinlage nach Ulmsten haben sich als Standardoperationen mit vergleichbarem Erfolg herauskristallisiert (Petri 2001; Petri et al. 2001).**

Seit 2000 wird bei der spannungsfreien Bänderinlage vermehrt der transobturatorielle Zugangsweg bevorzugt, bei dem das Risiko eines retrosymphysären Hämatoms und der Verletzung der Harnblase geringer ist. Verletzungen von Nachbarorganen, Blutungen und schweren Infektionen sind aber nicht ausgeschlossen.

Bei den sog. Minischlingen wird nur eine mediane Kolpotomie als Zugangsweg benötigt. Das Band wird durch verschiedene Methoden an der Faszie befestigt. Dies bedeutet das Einbringen von weniger Fremdmaterial und die Vermeidung von Verletzungen. Um gleiche Erfolgsergebnisse zu erreichen, muss die Spannung unter der Urethra im Vergleich zu den anderen Techniken stärker sein.

Periurethrale Injektionen können bei starrer Urethra (Zustand nach mehrfachen Operationen oder nach Bestrahlung) und bei stark eingeschränkter Operabilität zum Einsatz kommen. Die Erfolgsaussichten sind aber deutlich reduziert (Pichard et al. 2003,

Grdal et al. 2002). Es sind in den letzten Jahren immer wieder verschiedene Materialien zum Einsatz gekommen. Die mit Hilfe von Einführhilfen blind gesetzten Depots (Zuidex) konnten sich nicht durchsetzen. Die Depots werden unter urethroskopischer Sicht blasenhaltnah appliziert. Langzeitergebnisse liegen noch nicht vor.

Bei erstgradiger Belastungsinkontinenz vor allem in Kombination wird zunehmend eine intravaginale Lasertherapie (CO₂ oder Erb:YAG) angewendet. es gibt noch kein gültiges Therapieregime. Die Erfolgsraten sollen bis 12 Monate gut sein (Urologe 2019. 58:284–290).

Artificialer Sphinkter In besonders ausgewählten Fällen ist beim Fehlen einer weiteren Therapieoption die Einlage eines künstlichen Sphinkters möglich. Hohe Kosten und eine nicht unerhebliche Komplikationsrate (bis zu 30 % Explantationsrate) beschränken diesen Eingriff (Roupret et al. 2005).

24.4 Deszensus und Prolaps

Bei diesen Störungen handelt es sich eigentlich um eine Form eines Bruches wie z. B. beim Leistenbruch. In zunehmendem Maße wurde versucht auf die guten Erfahrungen der Chirurgen mit der netzunterstützten

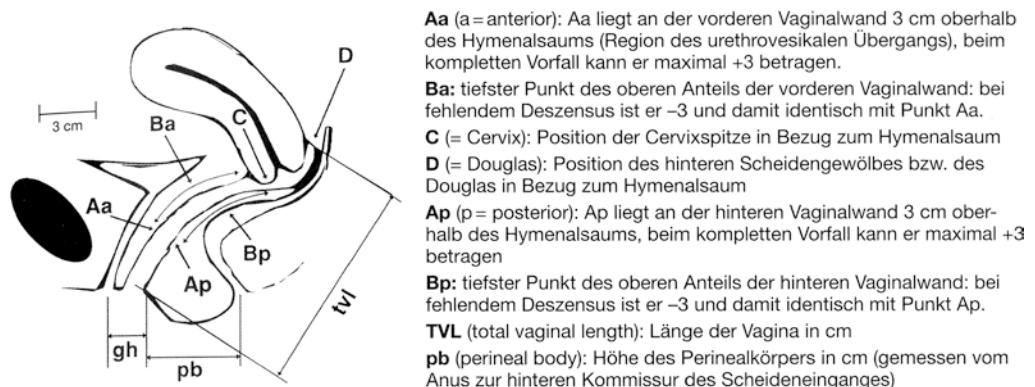
Hernienchirurgie Bezug zu nehmen. Aufgrund des komplexen Aufbaues des Beckenbodens sind die Komplikationsraten des vorderen Netzes so hoch dass außer in der deutschsprachigen Ländern diese Anwendung zur Zeit verboten ist.

Die **Risikofaktoren** für die Entwicklung eines Prolapses sind dieselben wie bei einer Harninkontinenz, wobei den bei weitem stärksten Faktor das Lebensalter darstellt:

- Schwangerschaft und Geburt,
- positive Familienanamnese,
- schwere körperliche Tätigkeit,
- Adipositas,
- Hormonmangel,
- vorausgegangene Operationen im kleinen Becken,
- Störungen im Bindegewebsaufbau.

24.4.1 Anatomie des kleinen Beckens und der Leitstrukturen

Die im klinischen Alltag gebräuchliche Einteilung in Zystozele, Rektozele und Uterusprolaps oder Enterozele bildet die Veränderungen nur qualitativ ab. Die ICS (International Incontinence Society) hat ein System zur quantitativen Erfassung und Beschreibung eines Prolapses entwickelt (■ Abb. 24.5). Dabei werden 6 Punkte im Bereich der Vagina



■ **Abb. 24.5** ICS-Klassifikation des Prolapses im kleinen Becken (Pelvic Organ Prolaps Quantification, POPQ 2002). (Aus Palmtag und Heidler 2007)

(2 anterior, 2 dorsal und 2 apikal) und deren Lage zum Hymenalsaum definiert.

Im klinischen Alltag ist die Beurteilung des Ausmaßes einer Zystozele, Urethrozele, Enterozele, Rektozele oder eines Prolaps uteri ausreichend.

Bei der Rekonstruktion des Beckenbodens sollte eine annähernd physiologische Beziehung der Organe zueinander erhalten bzw. wieder hergestellt werden, ohne dass es durch Narbenzug zur Abnahme der Elastizität des Gewebes kommt (Integraltheorie nach Papapetros) (S2e Leitlinie Diagnostik und Therapie des weiblichen Descensus genitalis.)

Anatomische Leitstrukturen für die Rekonstruktion im kleinen Becken

- Ligg. pubourethralia
- Arcus tendineus (Cooper-Ligament)
- Spina ischiadica
- Os sacrum

24.4.2 Therapie

■ Operationstechniken

Die deutsche, österreichische und schweizer Fachgesellschaft (DGGG, ÖGGG und SGGG) haben eine umfangreiche Leitlinie zu diesem Thema herausgegeben (2016).

Grundsätzlich unterscheiden sich die Eingriffe zunächst durch den Zugangsweg (vaginal oder abdominal) und in der Verwendung bzw. dem Verzicht auf das Einbringen alloplastischen Materials. Die laparoskopische Operation hat sich zunehmend etabliert.

Operationsverfahren

- Zystozele
 - Vordere Plastik
 - Netzeinlage
- Enterozele

- Sakrospinale Fixation nach Amreich-Richter
- Vaginale Einlage eines Netzes
- Abdominale Kolposuspension
- Rektozele
 - Hintere Plastik
 - Introitusplastik
 - Hinteres Netz

Die Entfernung des Uterus ist für sich genommen weder eine Inkontinenz- noch eine Deszensusoperation. Sie bedarf einer eigenen Indikation. Bei den Operationstechniken geht es um die Wiederherstellung der Lagebeziehung der Organe (wobei in Rezidivfällen häufig der Uterus bereits entfernt ist). Zunehmend wird versucht, die bindegewebigen Strukturen des Halteapparates durch Netzmaterial (aus nicht-resorbierbarem Nahtmaterial geflochten) oder verändertes organisches Material (Teil des Schweinedarms und damit resorbierbar) zu rekonstruieren und dieses als Leitschiene für die Durchbauung mit körpereigenem Bindegewebe zur Erzielung einer festen Verbindung zu nutzen.

■ Anforderung an das heute angewendete Netzmaterial

- Inertes Material,
- monofiler Faden,
- grobporige Maschen, um das Umbauen von Bindegewebe zu ermöglichen.

■ Spezifische Risiken

- Infektion,
- Arrosion des Materials in Nachbarorgane,
- Dyspareunie
- Kompartmentsyndrom mit z. T. schwerwiegenden und ausgedehnten Gewebnekrosen

Insgesamt gibt es eine Vielzahl von Operationstechniken und Modifikationen; ein Zeichen dafür, dass die Ergebnisse insgesamt noch nicht befriedigend sind.

Literatur

- DGGG ev S2e (2016) Leitlinie Diagnostik und Therapie des weiblichen Descensus genitais AWMF-Registernummer 015–006
- Gaudenz R (1979) Der Inkontinenz Fragebogen mit dem neuen Urge und Stress Score Geburtsh. Frauenklinik 39:784–792
- Goepel M, Heidler H (2007) Bildgebende Untersuchungen. In: Palmtag H, Goepel M, Heidler H (Hrsg) Urodynamik, Kap 17, 2 Aufl. Springer, Berlin, S 145–158
- Goepel M, Hoffmann JA, Piro M et al (2002) Prevalence and physician awareness of symptoms of urinary bladder dysfunction. Eur Urol 41(3):234–239
- Grdal M, Tekin A, Erdogan K et al (2002) Endoscopic silicone injection for female stress incontinence. Urology 60(6):1016–1019
- Interdisziplinäre S2e (2013) Leitlinie Diagnostik und Therapie der Belastungsinkontinenz der Frau AWMF Register Nummer:015-005
- Lahodny L (Hrsg) (1991) Vaginale Inkontinenz- und Descensuschirurgie. Enke, Stuttgart
- Palmtag H, Heidler H (2007) Spezielle Urodynamik der Frau. In: Palmtag H, Goepel M, Heidler H (Hrsg) Urodynamik, Kap. 18, 2 Aufl. Springer, Berlin, S 161–174
- Palmtag H, Goepel M, Heidler H (2007) Urodynamik, 2. Aufl. Springer, Berlin
- Petri E (2000) Gynäkologische Urologie, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Petri E (2001) Colposuspension in treatment of female stress incontinence. Urology 40(4):292–299
- Petri E, Kölbl H, Eberhard J (2001) Surgical concepts in female urinary stress incontinence. Zentralbl Gynäkol Dtsch 123(12):689–698
- Pichard R, Reaper J, Wyners L et al (2003) Periurethral injection therapy for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev 2:CD003881
- Roupret M, Chartier-Kastler E, Richard F (2005) Artificial urinary sphincters in women: indications, techniques, results. Prog Urol 15(3):489–493
- Tunn R, Hanzal E, Perucchini D (2010) Urogynäkologie in Praxis und Klinik. De Gruyter, Berlin
- Urologe 2019. 58:284–290



Infektionen von Vagina und Zervix

Werner Mendling

Literatur 331

■ **Milchsäurebakterien (Laktobazillen)**

Milchsäure bildende Bakterien tragen schon beim Säugling in hohem Maß zur Gesundheit und zur Entwicklung eines gesunden Immunsystems bei. Das Neugeborene wird bei der Geburt von den vaginalen Bakterien seiner Mutter auf der Haut besiedelt. Sie wandern dann über den Mund in den Darm. Dort siedeln sich dann auch Laktobazillen an und sind bei neugeborenen Mädchen, bei denen von der Mutter noch für kurze Zeit deren Hormonwirkung erkennbar ist, auch in der Scheide bereits nachweisbar. Über die Muttermilch werden zusätzlich weitere Laktobazillen aufgenommen. So entwickelt sich in den ersten sechs Monaten des Neugeborenen eine positive Wechselwirkung zwischen der Darmflora und dem Immunsystem in der Darmschleimhaut, die prägend für das ganze spätere Leben sein kann.

Inzwischen gibt es Hinweise darauf, dass bei Neugeborenen, die wegen eines primären Kaiserschnitts nicht mit den Laktobazillen der mütterlichen Scheide in Kontakt kommen konnten, gesundheitliche Nachteile im späteren Leben auftreten, z. B. mehr Allergien im Schulalter. Deshalb wird diskutiert, bei primären Kaiserschnitten das Neugeborene mit den mütterlichen Bakterien zu kolonisieren, indem mit der Hand der Hebamme oder des Arztes zuerst durch die Scheide der Mutter und dann damit auf die Haut oder durch den Mund des Kindes gewischt wird. Außerdem ist diese Argumentation auch ein weiterer wichtiger Grund für das Stillen in den ersten Lebensmonaten.

■ **Diagnostisches Vorgehen und Therapieempfehlungen beim Symptom Fluor**

Dieser Teil der Arbeit wurde bereits vor Jahren in einer älteren Version publiziert (Hoyme und Mendling 1999) und erschien aktualisiert in 2018 in Der Frauenarzt.

Jede geschlechtsreife Frau hat mehr oder weniger Fluor (Ausfluss). Erstmals wird ein Mädchen zu Beginn der Pubertät im Alter von etwa 9–12 Jahren ein Jahr vor der ersten

Menstruation mit dem „Weißfluss“ konfrontiert. Frauen, die keine Ovulationshemmer einnehmen, erleben in Zyklusmitte vermehrten klaren, „spinnbaren“ Ausfluss durch Verflüssigung des zervikalen Schleims, denn der pH-Wert des Zervixschleims liegt – wie Sperma – bei 7. Ansonsten gesunde Frauen können auch etwas verstärkten Fluor haben, ohne erkrankt zu sein.

Fluor setzt sich aus exfoliierten Epithelzellen, Eiweiß und Flüssigkeiten aus Zervix und Vagina zusammen aufgrund vaginaler physiologischer Transsudation, entzündlicher oder inflammatorischer Exsudation, partieller Rückresorption im unteren Vaginaldrittel und zervikaler sowie vestibulärer (Hyper-) Sekretion. Die normale Fluormenge wird mit etwa 5 ml/Tag angegeben. Fluor der Vagina riecht nicht unangenehm, hat eine weißliche Farbe und einen pH-Wert von 3,8 bis 4,4, sofern die Patientin prämenopausal ist. Vor der Menarche und nach der Menopause liegt der pH-Wert über 5. Die Empfindung über „normal“, „wenig“ oder „zu viel“ Fluor unterliegt subjektiven Einflüssen der Frau. Außerdem ist Fluor normalerweise nur in der östrogenisierten Scheide in gewissem Ausmaß vorhanden, also nicht beim Mädchen unter 9 Jahren und nicht bei der Frau einige Jahre nach der Menopause ohne Hormonsubstitution.

Somit ist Fluor ein normales Phänomen und im Fall von Pathologie ein Symptom, das immer im Zusammenhang mit Beschwerden und Krankheitszeichen beurteilt werden muss. Bei der Anamnese ist nicht die Frage zu stellen „Haben Sie Ausfluss?“, sondern „Haben Sie ungewöhnlichen Ausfluss?“

■ **Diagnostisches Vorgehen bei der Angabe von abnormalem Fluor**

Schon die Inspektion der Vulva und des Vestibulums sollte mit dem **Kolposkop** erfolgen, um z. B. dezente Hautveränderungen im Bereich der äußeren Vulva oder Inflamationszeichen im Bereich des Vestibulums zu erkennen.

Dann erst erfolgt die **Spekulumeinstellung** von Scheide und Portio (■ Tab. 25.1), möglichst ohne Gleitmittel, da diese die Diagnostik mit dem Nativpräparat oder bakteriologische Untersuchungen beeinträchtigen können. Keinesfalls wird gleich die Portio visuell angesteuert, denn es könnte sonst eine Rötung oder pathologische Veränderung der Scheidenwand übersehen werden (Kolpitis bei Candidose, Trichomoniasis, aerober Vaginitis, Lichen planus, Dysplasie usw.).

Dann erfolgt zuerst der **pH-Test** aus vaginalem Fluor aus dem mittleren Scheidendrittel, der leicht mit dem Spekulum vorgeholt werden kann. Der normale pH-Wert beträgt 3,8 bis 4,4. Zervikaler Schleim, der in den

Tagen des Eisprungs dünn und klar herausläuft, hat einen pH-Wert von 7!

Das **Nativpräparat** ist essenziell! Es gehört auch im Zeitalter der molekularbiologischen Tests zum gynäkologischen Alltag und ist den kulturellen und nicht-kulturellen Methoden bei der Beurteilung „normale“ oder „abnormale Scheidenflora“ die überlegene und in allen nationalen und internationalen Leitlinien empfohlene Methode (Mendling et al. 2013a; Rumyantseva et al. 2015; Workowski und Bolan 2015). Es sollte bei **400-facher Vergrößerung phasenkontrastmikroskopisch** betrachtet werden, weil mit dieser Technik eine plastische und optimale Beurteilungsmöglichkeit besteht.

Üblicherweise wird empfohlen, das Nativpräparat zur Fluordiagnostik mit 0,9 %-iger

■ **Tab. 25.1** Sinnvolle Reihenfolge der einzelnen Untersuchungsschritte

1. Inspektion der Vulva, auch lupenoptisch (Vulvoskopie)
2. SpekulumEinstellung ohne Gleitmittel mit kolposkopischer Betrachtung von Vagina und Portio (ohne Essigsäure!)
3. Entnahme von Fluor (ohne Zervixschleim!) mit dem Spekulum und Auftragen einer Spur davon auf den NaCl-Tropfen auf dem Objektträger für das Nativpräparat
4. Messen des pH-Wertes, am einfachsten auf dem hinteren Spekulumblatt beim Entfernen
5. KOH-Test („Whiff“-Test, Amsel-Kriterien!): fischiger Geruch?
6. Ggf. Pilzkultur vom Fluor am Spekulum
7. Ggf. Abstrich aus der Zervix und Urethra für (Gonokokken-)Kultur
8. Ggf. Abstrich zur Kultur von *Streptococcus pyogenes* (A-Streptokokken)
9. Ggf. Abstrich für NAAT-Test *Chlamydia trachomatis* und *Mycoplasma genitalium*
10. Ggf. zytologischer Abstrich von Portio und Zervikalkanal (Zytologie von der Vulva ist nicht empfehlenswert!)
11. Ggf. Essigsäuretest an Vulva und Portio
12. Bimanuelle rektovaginale Untersuchung, Sonografie etc.
13. Ggf. Stanzbiopsie (keine Knipsbiopsie) von Vulvaläsionen in Lokalanästhesie

Anmerkung: die Abklärung auffälliger Portioveränderungen bzw. von Dysplasien (Dysplasie-Zentrum) ist nicht direkt Gegenstand der infektiologischen Diagnostik im Sinne von „Fluor“.

Bakteriologische Kulturen sind außerdem nötig im Sinne der Leitlinien „Prophylaxe der Neugeborenen-sepsis – frühe Form – durch Streptokokken der Gruppe B“ (AWMF 024/020 von 2016). Ansonsten werden bakteriologische Kulturen zur Differenzierung zwischen normaler und abnormaler Vaginalflora nicht empfohlen.

Kochsalzlösung anzulegen. Dazu wird ein Tropfen dieser Lösung auf einen Objektträger gegeben, dann mit dem Spekulum direkt (bevorzugte eigene Methode) oder mit einem Tupfer/einer Öse etc. (aus eigener Sicht umständlich, Material verbrauchend und weiteren Abfall verursachend) ein wenig des Fluors auf den Tropfen gegeben, dann das Deckglas aufgelegt und mikroskopisch beurteilt (nachdem die gynäkologische Untersuchung beendet ist und die Patientin sich anzieht).

Es gibt diverse Lösungs- oder Färbemethoden. In der Frauenheilkunde sind neben NaCl 0,9 %-Lösung für das Nativpräparat Kalilauge (KOH) 10–15 % und Methyleneblau 0,1 %-Lösung am bekanntesten. Methyleneblau-Lösung färbt Bakterien- und Pilzzellwände dunkelblau an. Das wird von manchen Untersuchern geschätzt. Geübte Untersucher brauchen das aber nicht für eine qualifizierte Beurteilung, da das Phasenkontrastverfahren durch seine optischen Besonderheiten eine exzellente Differenzierung erlaubt. Zudem ist Methyleneblau toxisch: Trichomonaden werden – falls vorhanden – abgetötet und entgehen evtl. der Diagnostik.

Nach der Entnahme des Nativpräparates wird die **Zervix** betrachtet. Da das Kolposkop bereits für die Betrachtung des Vestibulums in Gebrauch ist, kann es gleich weiter benutzt werden. Hiermit ist nicht die spezielle Differenzialkolposkopie im Hinblick auf dysplastische Läsionen und HPV-Infektionen gemeint, die mit Essigsäure und/oder Lugol'scher Lösung erfolgt und ein ganz anderes Ziel als die infektiologische Diagnostik hat. Deshalb erfolgt auch (jetzt) keine Essigprobe! Sie würde bei z. B. Vulvodynie schweres Brennen ohne diagnostischen Wert erzeugen und bei der Infektionsdiagnostik die Abstriche negativ beeinträchtigen.

■ Was sollte an der Portio aus infektiologischer Sicht beachtet werden?

Eine **Zervizitis**, die bakterielle Entzündung der Zervixdrüsen (und ggf. die Salpingitis) ist typisch für junge Frauen unter 25 Jahren.

Dicker, rahmig-eitriger Fluor, der für eine Gonorrhö spräche, muss nicht unbedingt zu sehen sein. Oft erscheint der zervikale Schleim nur trüb und nicht klar. Die Ektopie ist ödematös und gerötet, oft blutet es dann bei leichtem Kontakt.

Wenn außerdem im Nativpräparat mehr als 25 toxische Leukozyten zu sehen sind, muss an eine Zervizitis gedacht werden. Man nennt Leukozyten toxisch, wenn der gelappte Zellkern der Granulozyten nicht mehr erkennbar ist und in der dann sehr kugeligen Zelle ein undefinierbarer homogener Inhalt zu sehen ist. Das ist Ausdruck einer aktiven entzündlichen Reaktion. Da eine akute Salpingitis immer durch Aszension entsteht, ist das bei unklaren Unterbauchschmerzen ein wichtiger differenzialdiagnostischer Aspekt.

Die Prüfung auf/Abklärung einer Zervizitis ist nötig bei:

- Zervikalem Fluor und/oder entzündlich veränderter Ektopie
- Mehr als 25 toxischen Leukozyten im Nativpräparat (400fach) oder toxische Leukozyten im Verhältnis zu Epithelzellen >1:1
- Urethritis der Patientin oder ihres Partners
- Verdacht auf Salpingitis
- Vor Einlage eines Intrauterinpressars
- Sterilitätsdiagnostik

Was sollte im Nativpräparat beurteilt werden (■ Tab. 25.2)? Entscheidend ist, ob Laktobazillen (gut sichtbare kurze oder lange Stäbchen) dominieren oder ob sie rar sind oder ganz fehlen. Ist das bei normalem pH-Wert der Fall, ist es völlig uninteressant, ob nach einer (meist nicht empfehlenswerten) mikrobiologischen Untersuchung dabei verschiedene „Darmbakterien“ nachgewiesen werden, die zur transienten Normalflora der Scheide gehören.

Fehlen Laktobazillen, aber auch andere Bakterien (neben Epithelzellen „leeres“ Bild), sind wahrscheinlich in den Tagen davor (oft Betalaktam-)Antibiotika gegeben worden. Laktobazillen fehlen natürlich auch

■ **Tab. 25.2** Was sollte beim Mikroskopieren des Nativpräparates beachtet werden?

– Normale oder gestörte Flora?
– Bakterielle Vaginose?
– „Mischflora“?
– (Mmehr als 25/Gesichtsfeld 400-fach) toxische oder normale Leukozyten (Hinweis auf Kolpitis oder Zervicitis)?
– Trichomonaden?
– Hefepilze?
– Spermien?
– Hormonwirkungen?
– Medikamentenreste?

weitgehend bei postmenopausalen Frauen. Dann steigt aufgrund des Östrogenmangels der pH-Wert an und kann bei atrophischer Scheide 7 betragen. Die atrophische Scheide ist (fast) ohne Fluor und trocken. Das Vaginalepithel erscheint dann blass, bei atrophischer Kolpitis gerötet.

Liegt eine Mischung aus einigen Laktobazillen mit grenzwertigem pH-Wert um 4,4 und diversen anderen Bakterien vor, so sprechen wir in Deutschland unscharf von einer „Mischflora“, im Amerikanisch-Englischen von „intermediate flora“ entsprechend dem Nugent-Score 4–6 in der Gramfärbung (Nugent et al. 1991) oder dem „grade 2“ von Ison- Hay. Sie ist in ihrem Herkunftsland England populär, in vielen Teilen der Welt leider unbekannt. Da Frauenärzte weder in der Praxis noch in der Klinik Gramfärbungen anlegen, ist das meist den Mikrobiologen vorbehalten. So ist auf guten mikrobiologischen Befunden meist die Gramfärbung mit dem Nugent-Score angegeben. Dieser Teil des Befundes sollte genau gelesen werden, denn dort hat das Labor quasi das Nativpräparat aus dem Transportmedium nachgeholt, das der Anfordernde meist nicht durchgeführt hat. Hier steht, ob grampositive Stäbchen vorhanden sind (= Laktobazillen). Wenn das der Fall ist, ist meist alles in Ordnung!

Bei einem pH-Wert über 4,4 sind oft Schlüsselzellen zu sehen (clue cells nach Gardner 1955 als Schlüssel zur Diagnose (Gardner und Dukes 1955). In Verbindung mit unangenehm riechendem, cremig-weißen, gelegentlich durch Gasbildung schaumigem Fluor (Kriterien nach Amsel (Amsel et al. 1983)) ist dann die Diagnose **Bakterielle Vaginose** nicht schwierig.

Falls aber eine Kolpitis mit mehr oder weniger starker Rötung der Vagina vorliegt, der pH-Wert des Fluors deutlich über 4,5 bis 5,5 und mehr erhöht ist und im Nativpräparat viele toxische Leukozyten und auch Parabasalzellen zu sehen sind, liegt am ehesten eine **Aerobe Vaginitis** vor (Donders et al. 2002). Parabasalzellen bei ansonsten gut östrogenisierter Vagina kommen bei entzündlichen Reaktionen aus den tieferen Vaginalepithelschichten und ansonsten bei Östrogenmangel nach oben.

Die schwere aerobe Vaginitis scheint das gleiche Krankheitsbild zu sein, das im amerikanischen Schrifttum seit Jahrzehnten als **desquamative inflammatorische Vaginitis** (Reichman und Sobel 2014) bekannt ist und mit dem Lichen planus der Scheide verwandt zu sein scheint. So verwundert es nicht, dass die Behandlung mit 3 % Hydrocortison- oder mit Clindamycin-Vaginalcreme ähnliche Ergebnisse erbringt, die insgesamt

hinsichtlich langfristiger Heilung allerdings unbefriedigend sind.

Differenzialdiagnostisch muss in dem Fall an die **Trichomoniasis** gedacht werden. Sie ist zwar die häufigste gynäkologische sexuell übertragbare Erkrankung weltweit und wurde früher auch in Deutschland bei prämenopausalen Frauen in mindestens 15 % der Fälle diagnostiziert, ist wegen des häufigen Gebrauchs von Metronidazol seit etwa 1970/1980 in Europa aber selten geworden. Aufgrund von aktuellen englischen und flämischen Vergleichszahlen dürften etwa nur 0,5 % der Frauen in Deutschland heute an Trichomoniasis erkrankt sein.

Die Trichomoniasis kann in jedem Alter auftreten, ist wegen Östrogenrezeptoren von Trichomas vaginalis aber im geschlechtsreifen Alter klinisch ausgeprägt. Bei akuter Infektion der Scheide mit Trichomonas vaginalis besteht eine heftige Vulvovaginitis mit dünnem, grünlich-gelbem Fluor, Jucken und Brennen im Vestibulum und (heute selten zu sehen) einer „Erdbeer-Zervix“, d. h. einer Colpitis maculata). Die Diagnostik mit dem Nativpräparat gelingt dann durch Nachweis der mehr als ein Leukozyt großen beweglichen, zappelnden Trichomonaden mit 4 Geißeln am Ende und einer feinen undulierenden Membran an einer Seite recht gut. Allerdings können bei länger bestehender Infektion ohne Therapie auch nur wenige Trichomonaden vorhanden sein und übersehen werden. Deshalb sind die molekularbiologische Untersuchung mit PCR oder ein biochemischer Bedside-Test (Hegazy et al. 2012) die heute empfohlene überlegene Methode, wenn Trichomonaden nicht im Mikroskop gesehen werden.

Es folgen nun bei Bedarf **mikrobiologische Abstriche aus Zervix und ggf. Urethra** (die mögliche Ausbeute ist so deutlich größer): zum Nachweis von Gonokokken muss eine Kultur entnommen werden (Brockmeyer et al. 2013), weil der mikroskopische Nachweis intrazellulärer gramnegativer Diplokokken im Genitaltrakt

der Frau nicht unbedingt „Gonokokken“ bedeutet, sondern auch nicht selten z. B. Veillonella parvula, die im Mund- und Genitalbereich vorkommt, und weil bis zu 10 % der Gonokokken heute in Deutschland multiresistent sind. Das kann nur auf Kulturmedien getestet werden. Falls Neisseria gonorrhoeae durch molekularbiologische Methoden nachgewiesen wurde, sollte eine Kultur zur Testung der Resistenzlage nachgeholt werden. Mikrobiologische Befunde müssen richtig interpretiert werden (■ Tab. 25.3 und 25.4)!

Die Therapiekontrolle erfolgt mindestens 3 Wochen nach Ende der Therapie durch intrazervikalen Abstrich im Transportmedium, am besten während einer Regelblutung, da Neisserien in Blut besser gedeihen. Deshalb ist der Thayer-Martin-Agar für Gonokokken auch mit (Schaf-)Blut versetzt.

■ **Tab. 25.3** Welche aus der Vagina oder Zervix nachgewiesenen Bakterien sind keine Erreger gynäkologischer Infektionen?

- Gardnerella vaginalis^a
- Streptococcus agalactiae (B-Streptokokken)
- Escherichia coli, Enterococcus faecalis und andere „Darmkeime“
- Ureaplasma urealyticum, vermutlich auch Mycoplasma hominis
- und viele weitere

^adie bakterielle Vaginose ist eine dysbiotische Balancestörung. Kultur-unabhängige Methoden offenbaren bei BV neben den schon lange bekannten Gattungen *Gardnerella*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* und *Peptostreptococcus* auch *Clostridiales*, bacterial vaginosis associated bacterium (BVAB)-1, -2 und -3, *Atopobium* (A.) *vaginae*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Dialister*, *Eggerthella*, *Peptinophilus lacrimalis*, *Fusobacterium nucleatum* und andere anaerobe, gram-negative Bakterien. Einzelne dieser Bakterien besiedeln zwar auch die gesunde Vagina, verursachen alleine aber keine vaginalen Infektionen.

■ **Tab. 25.4** Welche aus der Vagina oder Zervix nachgewiesenen Bakterien sind für gynäkologische Infektionen verantwortlich?

- *Neisseria gonorrhoeae*: Gonorrhö^a
- *Treponema pallidum*: Lues^a
- *Haemophilus ducreyi*: Ulcus molle^a
- *Chlamydia trachomatis*^a
Serotypen D–K: genitale Chlamydieninfektion^a
Serotypen L₁–L₃: Lymphogranuloma venereum^a
- *Mycoplasma genitalium*: urogenitale Mykoplasmeninfektion^a
- *Streptococcus pyogenes*: A-Streptokokken-Vulvovaginitis, Puerperalsepsis u. a.
- *Trichomonas vaginalis*: Trichomoniasis^a
- *Candida albicans* u. a.: fakultativ/opportunistisch Vulvovaginalkandidose

^asexuell übertragbare Infektion, Notwendigkeit der simultanen Partnertherapie

Zum Nachweis von *Chlamydia trachomatis* ist heute ein Nukleinsäure-Amplifikations-Test (NAAT) mit PCR üblich. Es muss mit dem zuständigen Labor abgestimmt sein, welches Abstrichsystem dazu geeignet ist.

Beim Chlamydien-Screening von bis 25 Jahre jungen Frauen wird dazu eine Urinprobe empfohlen. Da die Konzentration von Chlamydien im Erststrahl-Urin von Frauen niedrig ist, wird bei diesen von wissenschaftlicher Seite der (evtl. durch „selfsampling“) abgenommene Abstrich aus der Vagina empfohlen, der im Vergleich zu Zervikal- und Urethralabstrich und Urin die beste Ausbeute aufgrund hoher Konzentrationen von Chlamydien verspricht (Meyer 2016). Bei Salpingitis müssen die Abstriche am Fimbrienende abgenommen werden.

In den letzten Jahren ist zusätzlich *Mycoplasma genitalium* als wichtiger sexuell übertragbarer Erreger von urogenitalen Infektionen mit erhöhter Gefahr von Frühgeburtlichkeit erkannt worden. Man rechnet mit etwa 1 % solcher Infektionen bei Zervizitis und Salpingitis (Donders et al. 2016). Der Abstrich erfolgt mit der gleichen Methode wie bei Chlamydien. Nur wenige Labors sind derzeit in Deutschland auf diese Diagnostik eingestellt, auch, weil es seitens der Kliniker kaum Anforderungen dazu gibt!

Ansonsten sind mikrobiologische Abstriche meist überflüssig. Sie werden – außer für Gonokokken, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, A- und B-Streptokokken (diese nur in der Geburtshilfe) und Candidaarten – für die Fluoridiagnostik nicht empfohlen und führen leider in vielen Fällen zur nutzlosen Behandlung von Laborbefunden!

■ Therapie der BV

Die symptomatische BV kann mit Metronidazol, Clindamycin oder Dequaliniumchlorid behandelt werden (Mendling et al. 2013a) (■ Tab. 25.5).

Da vor Therapie der BV diverse Gruppen von Bakterien vorliegen, resultieren nach Therapie auch unterschiedliche Arten. Das kann unterschiedliche Ergebnisse von Studien zur Reduktion von Frühgeburten erklären. Sicher

■ **Tab. 25.5** Therapie der bakteriellen Vaginose

- Metronidazol (Tinidazol, Ornidazol)
- 2 × 500 mg oral 7 Tage
- alternativ 2 × 2 g oral in 48 h
- alternativ 2 × 1 g intravaginal
- Clindamycin Gel 2 % intravaginal
- Dequaliniumchlorid 10 mg 6 Tage intravaginal

ist aber, dass ein ausgewogenes Laktobazillensystem die Schwangerschaft schützt. In der von Hoyme in Erfurt und Thüringen nach der Idee von Erich Saling durchgeführten Studie zur Vermeidung von Frühgeburten durch Selbstmessung des pH durch Schwangere mit folgend früher Intervention zur Korrektur (Hoyme und Hübner 2010) konnte das eindrucksvoll demonstriert werden und ist Ende 2016 dort von der Landesregierung nach 15 Jahren wieder aufgenommen worden. Immer wieder dagegen geäußerte Kritik, bei der mit der „Evidenzkeule“ ein vernünftiges Konzept erschlagen werden soll, ist aufgrund der tatsächlichen Reduktion von Frühgeburten durch frühes Erkennen mit Intervention im 1. Trimenon kontraproduktiv (Lüthje und Saling 2017).

■ Therapie der Trichomoniasis

Es werden simultan für alle Partner einmal 2 g Metronidazol oral gegeben, alternativ auch Nifuratel 600 mg oral für 10 Tage. Nach den aktuellen Empfehlungen der CDC (Workowski und Bolan 2015) ist Metronidazol auch oral in jedem Stadium der Schwangerschaft erlaubt. Allerdings wurde ein erhöhtes Abortrisiko von 1,70 unter Metronidazol festgestellt (sowie unter Azithromycin von 1,65, unter Clarithromycin von 2,35, unter Clindamycin von 1,27) (Muanda et al. 2017). Die Studie ist aber umstritten. In der Frühschwangerschaft kann die Therapie der Frau vaginal mit Metronidazol 2 × 500 mg/Tag für 7 Tage erfolgen.

Es sollen etwa in 5 % der Fälle resistente Trichomonaden vorkommen. Dann muss die Metronidazoldosis erhöht und verlängert werden, z. B. auf 2 g täglich oral für 7 Tage. Im Ausland gibt es dann Tinidazol, das in Deutschland seit wenigen Jahren nicht mehr auf dem Markt ist.

■ Therapie der Vulvovaginalkandidose

Alle auf dem Markt für die Frauenheilkunde zugelassenen Antimykotika sind in allen Therapieformen und -zeiten gleich gut wirksam. *Candida albicans* weist bisher keine

klinisch bedeutsamen Resistenzen auf. Von den Non-*albicans*-Arten ist *Candida kru-sei* gegen orale Triazole resistent. *Candida glabrata* ist meist nur als symptomfreie oder symptomarme vaginale Kolonisation vermehrt ab dem 40. Lebensjahr vorhanden, ist aber schwierig zu behandeln (s. ■ Tab. 25.6 und 25.7) (Mendling et al. 2013b).

■ Therapie der aeroben Vaginitis (AV)/desquamativen inflammatorischen Vaginitis (DIV)

Das Krankheitsbild ist noch relativ unklar und vermutlich keine Infektion, sondern ein immunologisches inflammatorisches Problem. Die Therapie ist sowohl mit vaginalem Clindamycin als auch mit Hydrocortison möglich. Allerdings muss meist über Wochen bis Monate therapiert werden, und Rückfälle sind häufig (■ Tab. 25.8).

■ Therapie der atrophischen Kolpitis

Die atrophische Kolpitis wird nur bei Beschwerden der Patientin therapiert (Trockenheitsgefühl, schmerzhafter Verkehr, aber auch rezidivierende Harnwegsinfekte). Es werden weder bakteriologische Abstriche entnommen noch Antibiotika gegeben. Es können hormonfreie Vaginalia, z. B. Feuchtkremes mit verschiedenen Inhaltsstoffen, bereits subjektive Erleichterung verschaffen. Falls keine systemische Hormonsubstitution in Betracht kommt, kann Estriol vaginal zugeführt werden. Während vor Jahren oft noch Dosen von 0,5 mg/Tag vorkamen, ist aufgrund von Studien die Substitution mit der Ultraniedrig-Dosierung von 0,03 mg Estriol zweimal pro Woche ausreichend, um innerhalb von wenigen Wochen ein ausreichend östrogenisiertes Vaginalepithel mit Ansiedlung von Laktobazillen zu erreichen, die zusätzlichen Schutz vor Harnwegsinfektionen bieten können.

Zu Beginn der Therapie werden vaginal applizierte Medikamente aufgrund der Alkohole enthaltenden Konservierungsmittel

■ **Tab. 25.6** Antimykotika für die Frauenheilkunde

Polyene (seit 1960):

Nystatin, Amphotericin B

– Azole:

– Imidazole (seit 1970): Clotrimazol, Miconazolnitrat, Fenticonazolnitrat u. a.

– Orales Imidazol: Ketoconazol (1980), veraltet und in D nicht mehr im Handel

– Triazole (seit 1990): Fluconazol, Itraconazol

– Ciclopyroxolamin (seit ca. 1970 in der Dermatologie, erst ca. 1995 in der Gynäkologie)

Ein-Dosis-Therapie

– Erstmals mit Clotrimazol um 1980

– Therapeutische vaginale Wirkstoffspiegel sind noch am 4. Tag nachweisbar

– Später auch mit Fenticonazolnitrat

– Bessere Compliance bei mykologisch gleichem Therapieerfolg

– Wichtig: Aufklärung der Patientin, dass Juckreiz im Introitus (bei allen Antimykotika) erst am 3. Tag verschwindet. Deshalb keine Creme nötig, wenn keine ausgedehnte Vulvitis vorliegt

Clotrimazol + Milchsäure

– Clotrimazol ist sehr schlecht in Wasser löslich, in der Vagina nur wenige Prozent bioverfügbar

– Bessere Lösung mit Säurezusatz

– Deshalb um 1980 Milchsäurezusatz in Canesten^R 500 mg Vaginaltablette

– Klinische Ergebnisse gegen Vaginalmykosen aber gleich

Für die Frauenheilkunde zugelassene orale Triazole

– **Fluconazol:**

1 × 150 mg Ein-Tag-Therapie der Vaginalkandidose;

Bis > 1000 mg/d bei ernsten Mykosen. hydrophil und somit im Urin, dort komplette Ausscheidung

– **Itraconazol:**

2 × 200 mg Ein-Tag-Therapie der Vaginalkandidose;

Lipophil, Verstoffwechselung in der Leber, Ausscheidung biliär über den Darm

Fluconazol und Stoffwechselprodukte von Itraconazol im Darmlumen sind dort ohne antimyketische Wirkung

wegen Brennens oft nicht toleriert. Dann kann oral mit Estrioltabletten für kurze Zeit begonnen und nach z. B. 4 Wochen auf vaginale Anwendung umgestiegen werden.

Die vaginale Anwendung von 0,03 mg Estriol ist auch bei Frauen mit Zustand nach

Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom erlaubt (Mück und AG Hormone des BVF 2015).

In ■ Tab. 25.9 sind die wichtigsten gynäkologischen Infektionen charakterisiert (außer Virusinfektionen).

■ **Tab. 25.7** Behandlung der Non-Candida-albicans-Vulvovaginitis

1. C.-glabrata-Vaginitis (Vorsicht: häufiger, besonders peri-/postmenopausal, nur Kolonisation!):
 - lokal Amphotericin B 2 Wochen
 - lokal Ciclopyroxolamin 2 Wochen
 - oral Fluconazol 800 mg/Tag für 12–20 Tage
 - Posaconazol, Voriconazol nach Resistogramm
 - für schwere Fälle diskutiert: Micafungin (ein Echinokandin) 150 mg/d i. v. 15 Tage lang, stationär!
 - Ausland: 600 mg/Tag für 14 Tage Borsäurepulver in Gelatine kapsel
 - Ausland: Flucytosin 14 % Vaginalcreme 1/Tag 14 Tage
2. C.-krusei-Vaginitis:
 - keine orale Behandlung!
 - vaginal Clotrimazol 100 mg für 1–2 Wochen oder 2 Ein-Tag-Therapien im Abstand von 1 bis 5 Tagen
3. Vaginaler Juckreiz durch Sacch. cerevisiae (Rarität!):
 - wie 2
4. C. tropicalis, C. guilliermondii, C. kefyr oder andere wie C. albicans

■ **Tab. 25.8** Behandlung der AV/DIV

Clindamycin 2 % Vaginalcreme z. B. 1 Applikatorfüllung 5 g 3×/Woche oder Hydrocortison 25 mg Vaginalsupp. (alternativ 300–500 mg Vaginalcreme) 3×/Woche über 2–3 Monate. Ggf. muss eine längere Therapiedauer bedacht werden (Reichman und Sobel 2014)!

■ **Tab. 25.9** Charakteristika wichtiger gynäkologischer Infektionen

Normalflora

Charakteristik:	Normalzustand
Vorkommen:	In der östrogenisierten Vagina
Symptome:	Keine, Fluor weiß, dünnflüssig bis krümelig
Diagnostik:	pH, Nativpräparat, Spekulum
pH-Wert:	3,8 bis 4,4
Nativpräparat:	Laktobazillen dominierend (besonders H ₂ O ₂ -Bildner, L. crispatus, L. gasseri, L. jensenii u. a.), wenige andere Bakterien sichtbar
Leukozyten:	Nicht toxisch, <25/Gesichtsfeld (×400), bzw. weniger Leukozyten als Epithelzellen

Bakterielle Vaginose (BV)

Charakteristik:	Dysbiose mit Reduktion der Laktobazillen, Überwiegen von Anaerobiern, Biofilmbildung an der Vaginalwand (Gardnerella, Atopobium, BV-assoziierte Anaerobier, Lactobacillus iners verdrängt andere Laktobazillen)
Häufigkeit:	In Europa ca. 15–20 % der geschlechtsreifen Frauen
Symptome:	Fischiger Geruch, keine Infektionszeichen, auch Missempfindungen im Introitus, bis 50 % der Frauen ohne Angabe von Symptomen
Diagnostik:	pH, Spekulum, Nativpräparat, grauer cremiger Fluor, auch mit Schaumbildung, keine bakteriologische Kultur!
pH-Wert:	4, 5 bis ca. 5,5

(Fortsetzung)

■ Tab. 25.9 (Fortsetzung)

Normalflora	
Nativpräparat:	Schlüsselzellen >20 %, keine Laktobazillen
Leukozyten:	Leukozytenzahl meist unverändert
Therapie:	Anaerobizida: Metronidazol, Clindamycin, Dequaliniumchlorid, zur Prophylaxe oral und/oder vaginal Laktobazillen und Säure; Partnertherapie statistisch bisher ohne Nutzen
Risiken:	Frühgeburt, Salpingitis, Erhöhung der Gefahr von STI oder HIV-Infektion
Aerobe Vaginitis	
Charakteristik:	Inflammatorische vaginale Erkrankung mit Dominieren von aeroben Bakterien, viele B-Streptokokken (Bedeutung unklar); vermutlich immunologisches Problem in der Vaginalwand mit sekundär veränderter Mikrobiota
Häufigkeit:	5(?) % der geschlechtsreifen Frauen
Symptome:	Kein auffälliger Geruch, Rötung der Scheide, verstärkter, eitrig-gelbgrüner Fluor, manchmal auch leichtes Brennen
Diagnostik:	pH, Spekulum, Nativpräparat, ggf. Kolposkopie
pH-Wert:	5,5 bis 6,5
Nativpräparat:	Keine Laktobazillen, spärlich kokkoide Bakterien, Streptokokken, viele toxische Leukozyten, Parabasalzellen trotz Östrogenfunktion
Leukozyten:	Ver mehrt, toxisch (gelappter Granulozytenkern nicht mehr sichtbar, stattdessen Zelle sehr rund mit gekörnt aussehendem Inhalt)
Therapie:	Lokal Hydrocortison, Estriol, Clindamycin. Langzeitergebnisse unbefriedigend
Risiken:	Frühgeburt, Salpingitis
Vulvovaginalkandidose	
Charakteristik:	Entzündlich-allergoide Vulvovaginitis durch Candidaarten, meist Candida albicans, bei Immunsuppression, sodass die häufige harmlose Kolonisation zur Infektion wird
Häufigkeit:	Vulvakandidose in jedem Alter bei Abwehrschwächen, Vaginalkandidose nur in östrogenisierter Vagina, bei 50–75 % aller Frauen wenigstens einmal im Leben, 8–10 % dieser Frauen >4 Mal/Jahr (chronisch rezidivierende Vulvovaginalkandidose)
Symptome:	Juckreiz im Introitus fast immer (aber <50 % der Frauen mit genitalem Juckreiz haben Kandidose!), Beginn meist prämenstruell, Rötung, Ödem, veränderter gelbweißer Fluor, ggf. flockig, Rhagaden; Vulva: ekzematoide, vesikulöse, follikuläre Kandidose
Diagnostik:	Anamnese, klinisches Bild, Spekulum, Nativpräparat, Pilzkultur
pH-Wert:	Normal, falls nicht (weniger häufig) auch BV vorliegt
Nativpräparat:	Nachweis von Blastosporen (gibt es auch bei Kolonisation!), beweisend für Infektion im Gegensatz zur Kolonisation sind Pseudohyphen
Leukozyten:	Normal oder vermehrt
Therapie:	Vaginal, vulvär oder oral Antimykotika, keine Partnertherapie
Risiken:	Neonatale Kandidose nach vaginaler Geburt, häufiger Frühgeburten, besonders nach Kolonisation im 2. Trimenon

(Fortsetzung)

■ Tab. 25.9 (Fortsetzung)

Normalflora**Trichomoniasis**

Charakteristik:	Sexuell übertragbare vulvovaginale Infektion
Häufigkeit:	Weltweit häufigste STI, in Deutschland heute ca. 0,5 (?) % durch Metronidazol
Symptome:	Grünlicher Fluor, oft schaumig, Vulvovaginitis, Pseudodysplasie der Portio, bei chronischer Infektion kaum Beschwerden
Diagnostik:	Nativpräparat, auch PCR, biochemischer Bedside-Test, oder spezielle Kultur
pH-Wert:	Meist um 5 wegen Dysbiose/BV
Nativpräparat:	Zappelnde Trichomonaden, Dysbiose
Leukozyten:	Stark vermehrt, toxisch
Therapie:	2 g Metronidazol (oder Nifuratel) oral, simultane Partnertherapie
Risiken:	Frühgeburt, vermehrt weitere STI

Genitale Chlamydia-trachomatis-Infektion

Charakteristik:	Sexuell übertragbare Infektion des urogenitalen Drüsenepithels
Häufigkeit:	20-Jährige 5–10 %, 30-Jährige unter 5 %
Symptome:	Gering: evtl. zervikaler Fluor, Kontaktblutung der Portio, Urethritis, ggf. Endometritis, Salpingitis, Perihepatitis, Konjunktivitis
Diagnostik:	Heute bevorzugt NAAT/PCR aus Zervix, Fluor, Urin, Tube
pH-Wert:	Normal
Nativpräparat:	Normal oder Dysbiose
Leukozyten:	Bei Zervizitis >25 Leukozyten/Gesichtsfeld (x400)
Therapie:	Doxicyclin, Erythromycinsuccinat, Azithromycin, Roxithromycin, simultane Partnertherapie
Risiken:	Frühgeburt, Salpingitis, Partnerinfektion, Infektion des Neugeborenen (Ophthalmie, Pneumonie)

Genitale Mycoplasma-genitalium-Infektion (Sethi et al. 2017)

Charakteristik:	STI
Häufigkeit:	In Deutschland unbekannt, in Großbritannien bei non-gonococcal Urethritis (NGU) 6–50 %
Symptome:	Wie bei Chlamydia trachomatis, ca. 50 % asymptomatisch, Fluor, Urethritis (30 % Dysurie), Zervizitis, Salpingitis, sexuell übertragbare reaktive Arthritis
Diagnostik:	NAAT/PCR
pH-Wert:	Normal
Nativpräparat:	Normal oder Dysbiose
Leukozyten:	Wie bei Zervizitis
Therapie:	Azithromycin, bei Resistenz Moxifloxacin, simultane Partnertherapie
Risiken:	Frühgeburt, Infertilität, weitere STI

(Fortsetzung)

■ Tab. 25.9 (Fortsetzung)

Normalflora	
Gonorrhö	
Charakteristik:	Sexuell übertragbare Infektion des urogenitalen Drüsenepithels, Zunahme von multi-resistenten Gonokokken auch in Deutschland
Häufigkeit:	In Deutschland keine sicheren Zahlen, um 0,5 %? der sexuell aktiven Bevölkerung, aber deutlich mehr und Zunahme seit 2000 in Risikogruppen
Symptome:	Oft gering, aber meist deutlicher als bei Chlamydien: zervikaler Fluor, Urethritis, Bartholinitis, ggf. Salpingitis, Konjunktivitis, Pharyngitis, Proktitis
Diagnostik:	Bakteriologische Kultur aus der Zervix und Urethra, Tube, Resistenztestung!
pH-Wert:	Normal, bei zusätzlicher Dysbiose erhöht
Nativpräparat:	Normal oder Dysbiose
Leukozyten:	Bei Zervizitis > 25 Leukozyten/Gesichtsfeld (x400)
Therapie:	500 mg Ceftriaxon i. m./i. v. + 1,5 g Azithromycin (in Gravidität off-label, simultane Partnertherapie)
Risiken:	Partnerinfektion, Aszension, Sepsis, Arthritis, Ophthalmia neonatoru
Atrophische Kolpitis	
Charakteristik:	Durch Östrogenmangel und folgende Atrophie bedingte vaginale Inflammation
Häufigkeit:	Häufig, exakte Zahlen fehlen
Symptome:	Rötung, Schmerzempfindlichkeit, Trockenheit der Scheide, petechiale Kontaktblutungen
Diagnostik:	Anamnese, klinisches Bild, Nativpräparat
pH-Wert:	Als direktes Maß für den sinkenden Estrogenspiegel erhöht >5
Nativpräparat:	Als Zeichen der Unreife der Parabasalzellen, wenige oder keine Laktobazillen
Leukozyten:	Toxische Leukozyten
Therapie:	Estriol, z. B. 0,03 mg Vaginaltabletten mit Laktobazillen, Gleit-/Feuchtcreme u. a., ggf. systemische Hormonsubstitution
Risiken:	Schmerz bei Verkehr, Wundsein, vermehrt Harnwegsinfekte

Literatur

- Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach DA (1983) Non specific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 74:14–22
- Brockmeyer NH, Spornraft-Ragaller P, et al (2013) Leitlinie Gonorrhoe bei Erwachsenen und Adoleszenten. AWMF-Register Nr. 059/004 S2k
- Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Salambier G, Spitz B (2002) Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG* 109:34–43
- Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Petricevic L (2016) Mycoplasma/Ureaplasma infection in pregnancy: to screen or not to screen. *J Perinat Med*; aop. ► <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0111>
- Gardner HL, Dukes CD (1955) *Haemophilus vaginalis* vaginitis – a newly defined specific infection previously classified „non-specific“ vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 69:962–976
- Hegazy MM, El-Tantawy NL, Soliman MM, El-Sadeek ES, El-Nagar HS (2012) Performance of rapid immunochromatographic assay in the diagnosis of Trichomoniasis vaginalis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 74(1):49–53

- Hoyme UB, Mendling W (1999) Diagnostik und Standardtherapie des Fluor vaginalis et cervicalis. *Gynäkol prax* 23:477–858
- Hoyme UB, Hübner J (2010) Prevention of preterm birth is possible by vaginal pH screening, early diagnosis of bacterial vaginosis or abnormal vaginal flora and treatment. *Gynecol Obstet Invest* 70:286–290
- Ison CA, Hay PE (2002) Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect.* 78:413–415
- Lüthje J, Saling E (2017) Leserbrief zum Beitrag „Die Datenlage zur pH-Selbstmessung ist nicht überzeugend“. *Frauenarzt* 58(11):948 (von Holger Maul, *Frauenarzt* 6/2017, S 466–469)
- Mendling W, Martius J, Hoyme UB (2013a) Bakterielle Vaginose in Gynäkologie und Geburtshilfe. AWMF Leitlinie Register Nr. 015/028 2013. *Geburtsh Frauenheilk* 73:1–4
- Mendling W, Brasch J et al (2013b) Leitlinie Vulvovaginalnalkandidose S2k (außer mukokutaner Kandidose) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG), der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie der DGGG (AGII), der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie, (DDG), dem Berufsverband der Deutschen Dermatologen und der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e. V. (DMYkG). AWMF Leitlinienregister 015/072
- Meyer T (2016) Diagnostic procedures to detect Chlamydia trachomatis infections. *Microorganisms* 4:25. ► <https://doi.org/10.3390/microorganisms4030025>
- Muanda FT, Sheehy O, Bérard A (2017) Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 189:E625–E633. ► <https://doi.org/10.1503/cmaj.161020>
- Mück AO, AG Hormone des BVF (2015) Anwendungsempfehlungen zur Hormonsubstitution in Klimakterium und Postmenopause. *Frauenarzt* 56:657–660
- Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL (1991) Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Pathol* 29:297–301
- Reichman O, Sobel J (2014) Desquamative inflammatory vaginitis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 28:1042–1045
- Rumyantseva TA, Bellen G, Romanuk TN, Olu Shipulina, Guschin AE, Shipulin GA, Donders GG (2015) Utility of microscopic techniques and quantitative real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of vaginal microflora alterations. *J Low Genit Tract Dis* 19:124–128
- Sethi S, Zaman K, Jain N (2017) Mycoplasma genitalium infections: current treatment options and resistance issues. *Infect Drug Resist* 10:283–292
- Workowski KA, Bolan GA (2015) Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR* 64(RR3):1–137



Harnwegsinfektionen

Michael Kiworr

- 26.1 Einleitung – 334
- 26.2 Anamnese – 335
- 26.3 Ätiologie – 336
- 26.4 Diagnostik – 337
- 26.5 Therapie – 340
- 26.6 Ausblick und zukünftige Entwicklungen – 345
- Weiterführende Literatur – 345

26.1 Einleitung

Infektionen der Harnwege (HWI) gehören zu den häufigsten Gründen für einen Arztbesuch und stellen die häufigste entzündliche Erkrankung in der Gynäkologie und Geburtshilfe dar. Rund 50–70 % aller Frauen haben zumindest einmal in ihrem Leben eine Blasenentzündung. Zudem führen sie zahlenmäßig nosokomiale Infektionen und Komplikationen gynäkologischer Eingriffe an.

War man noch vor einigen Jahren noch davon ausgegangen, dass die Harnwege und der Urin physiologischerweise steril sein müssten und somit jeder signifikante Bakteriennachweis als pathologisch angesehen wurde, hat sich mittlerweile die Erkenntnis eines Mikrobioms auch in den Harnwegen durchgesetzt mit durchaus, wenn auch niedriger, *physiologischer* Keimbesiedelung. Lediglich die Präsenz pathogener Keime oder eine unphysiologische Verteilung stellt eine definitive Pathologie dar – mit unterschiedlichen Krankheitsbildern. Neben der asymptomatischen Bakteriurie reicht das Spektrum von der symptomatischen Zystitis mit subakuten, akuten, chronischen oder rezidivierenden Pyelonephritiden bis hin zu Abszessbildungen und Nierenschäden.

Für die Harnwegsinfektionen hat sich die in **Tab. 26.1** dargestellte Einteilung bewährt.

Von einem *unkompliziertem* HWI spricht man, wenn keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien im Harntrakt, keine relevanten Nierenfunktionsstörungen

und keine relevanten Vor- oder Begleiterkrankungen, die einen HWI bzw. Komplikationen begünstigen, vorliegen.

Hinweise auf einen komplizierten Harnwegsinfekt liegen dagegen bei den in **Tab. 26.2** genannten Faktoren vor.

Eine weitere sinnvolle Unterteilung auch in Hinblick auf die Therapie stellt eine Unterscheidung sowohl nach Ätiologie als auch nach Topografie dar:

- Untere versus oberer Harnwegsinfektionen
- Spontane versus nosokomiale Harnwegsinfektionen
- HWI bei Obstruktion der ableitenden Harnwege
- HWI in der Schwangerschaft
- Unspezifische versus spezifische Harnwegsinfektionen
- HWI in der Prä- versus Postmenopause (da durch signifikanten Rückgang der Östrogenproduktion, Assoziation mit Atrophie der vaginalen Schleimhäute und Änderung des PH- Wertes mit verminderter Besiedelung mit Laktobazillen eine vermehrte vaginale Keimbesiedelung mit Prädisposition zu HWI besteht)

Übersicht

1. Unkomplizierte Harnwegsinfektion:

Im Harntrakt sind keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien, keine relevanten

Tab. 26.1 Einteilung der Harnwegsinfektionen (HWI)

HWI	Kennzeichen
Asymptomatische Bakteriurie (bakterielle Kolonisation ohne Infektion)	Wiederholt positive Harnkultur Keine Leukozyturie Keine klinischen Symptome
„Unkomplizierter HWI“	Positive Harnkultur Typische Symptome (Miktion, Blasenbereich) Rasche Besserung nach Therapie
„Komplizierter HWI“	Positive Harnkultur Symptome einer Nierenbeteiligung Zusätzliche Risikofaktoren

■ **Tab. 26.2** Komplizierende Faktoren von Harnwegsinfektionen (Auswahl)

Anatomische Veränderungen	Funktionale Veränderungen
Angeborene anatomische Veränderungen, z. B. – Uretherabgangsstenose – Harnblasendivertikel – Harnröhrenklappen	– Niereninsuffizienz – Harntransportstörungen – Entleerungsstörungen der Harnblase (z. B. Zystozele etc.), Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination
Erworbenen anatomische Veränderungen, z. B. – Nieren- oder Harnleitersteine – Harnleiterstrikturen (z. B. Endometriose) – Unterbauchtumoren – Operative Veränderungen – Veränderungen durch Strahlentherapie	Angeborene oder erworbene Störungen der Immunität, z. B. – HIV – Diabetes mellitus mit instabiler Stoffwechsellage und/oder manifesten Spätkomplikationen – Immunsuppressive Therapie oder Chemotherapie
Schwangerschaft mit relevanten Begleiterkrankungen/Risiken	Perioperative anatomische Veränderungen oder Einbringen von Fremdkörpern z. B. Harnleiterschienen, Harnblasenkatheter

Nierenfunktionsstörungen und keine relevanten Begleiterkrankungen/Differenzialdiagnosen vorhanden, die einen HWI oder Komplikationen begünstigen

2. **Zystitis:** Untere Harnwegsinfektion, bei dem sich die Symptome nur auf den unteren Harntrakt beziehen, z. B. neu aufgetretene Schmerzen beim Wasserlassen, imperativer Harndrang, Pollakisurie, Schmerzen oberhalb der Symphyse
3. **Pyelonephritis:** Obere Harnwegsinfektion, bei der sich bei den akuten Symptomen Flankenschmerz, klopf-schmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ finden
4. **Asymptomatische Bakteriurie:** Kolonisation ohne Infektion, zu unterscheiden von der klinisch symptomatischen Harnwegsinfektion bzgl. Diagnostik und Therapie

eine herausfordernde diagnostische Aufgabe dar. Die Sicherung der Diagnose nur aufgrund klinischer Kriterien ist mit einer Fehlerquote von bis zu einem Drittel behaftet.

In der Anamnese können Symptome, die sich auf den unteren Harntrakt beziehen wie Dysurie, Pollakisurie, imperativer Harndrang sowie Schmerzen oberhalb der Symphyse mit ggf. Hämaturie und/oder Pyurie bei einem unteren HWI zielführend sein, evtl. aber auch nur unspezifische Symptome wie Unterbauch- oder Flankenschmerzen. Bei einem oberen HWI (akute Pyelonephritis) sind zudem neben Rücken-/Flankenschmerzen mit Ausstrahlung in die Leiste ein klopf-schmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$) typisch.

Neben den aktuellen Symptomen sind Risikofaktoren wie Neigung zu rezidivierenden HWI, Diabetes, Immunsuppression, Nikotinabusus oder zeitnaher Geschlechtsverkehr sowie besonderen Sexualpraktiken (insbesondere anogenitaler GV) ebenso zu erfragen wie Risiken für eine Abflussstörung wie z. B. neurogene Erkrankungen, Schwangerschaft oder andere Obstruktionen bzw. Reflux (s. ■ Tab. 26.2). Auch junges Alter bei erstem HWI sowie HWI in der Familienanamnese stellen einen Risikofaktor dar.

26.2 Anamnese

Trotz der Häufigkeit und Bedeutung in der täglichen Praxis stellt die korrekte Feststellung, ob eine Harnwegsinfektion vorliegt,

Bei einer peripheren autonomen Neuropathie bei schlecht eingestelltem Diabetes mellitus werden die Beschwerden oftmals nicht in typischer Weise wahrgenommen – dabei sind diese Patientinnen besonders häufig von komplizierten bzw. rezidivierenden Harnwegsinfekten betroffen (eine Glukosurie begünstigt bereits per se eine Erregerpersistenz oder Bakteriurie neben weiteren prädisponierenden Faktoren beim Diabetes mellitus). Bei Hinweisen auf eine neuropathische Schädigung durch den Diabetes sollte mittels Sonografie die Blasenkapazität und Resturinmenge bestimmt werden. Eine Harninkontinenz stellt einen weiteren Risikofaktor dar und sollte bei entsprechendem Verdacht weiter abgeklärt werden.

Differenzialdiagnostisch sind gynäkologische Infektionen wie die Kolpitis, Salpingitis oder Adnexitis abzugrenzen. Neben der Anamnese ist eine symptombezogene ärztliche Untersuchung durchzuführen.

Neben der zahlen- und beschwerdemäßig im Vordergrund stehenden bakteriellen Zystitis bis hin zur akuten Pyelonephritis, welche bzgl. typischer Symptome bereits oben aufgeführt wurden und den „klassischen Harnwegsinfekt“ darstellen, sind noch weitere Krankheitsbilder zu nennen:

- Urethralyndrom: Aszension z. B. von *Escherichia coli* oder *Chlamydia trachomatis* in die proximale Urethra und die dort mündenden periurethralen Drüsen mit erschwertem Erregernachweis in dieser Situation.
- Abakterielle Zystitis: Häufig komplexe Ätiologie der Entzündung, bei der trotz intensiver Suche der Erregernachweis nicht gelingt.
- Chronische interstitielle Nephritis, von der die chronische Pyelonephritis eine Sonderform darstellt – mit je nach Ätiologie primärem oder sekundärem Erregerbefall kann diese schlussendlich zum Nierenversagen führen. Zum Ausschluss komplizierender Faktoren sind weitergehende Untersuchungen (z. B. Sonografie) empfohlen.

- Rezidivierender HWI, wenn eine Rezidivrate von ≥ 2 symptomatischen Episoden innerhalb von 6 Monaten oder ≥ 3 symptomatischen Episoden innerhalb von 12 Monaten vorliegt. Hier ist eine routinemäßige Sonografie von Nieren und Restharn empfohlen.

26.3 Ätiologie

■ Erregerspektrum

Das Erregerspektrum umfasst Bakterienarten der transienten Standortflora, also u. a. *Escherichia coli* (80–90 %) und bzgl. Häufigkeit erst mit großem Abstand andere Enterobacteriaceae-Spezies und weitere gramnegative Erreger (z. B. Pseudomonaden) sowie grampositive Bakterien wie Enterokokken oder Staphylokokkenarten. Bei Verdacht auf eine spezifische Infektion ist vor allem nach Chlamydien zu fänden, die als aktuell häufigste Geschlechtskrankheit mit steigender Inzidenz zum Teil zu erheblichen Symptomen und Folgen im Urogenitaltrakt verantwortlich sein können, deren Nachweis bei obligat intrazellulärem Wachstum jedoch schwierig ist und daher eine hohen Dunkelziffer an Infektionen mit diesem Erreger vorliegt. Des weiteren sind Ureaplasmen, Mykoplasmen oder Gonokokken zu nennen. Auch weitere Erreger genitaler Infektionen verursachen neben den o. g. Chlamydien allerdings deutlich seltener urethritische Beschwerden, z. B. Trichomonaden, Herpesviren oder Pilze.

In Fällen einer langjährigen Infektionsanamnese z. B. nach einer mehrfachen antimikrobiellen Therapie erhöht sich das Risiko der Selektion von ESBL (extended spectrum β -lactamase)-bildenden Bakterien.

In der Postmenopause zeigen sich durch die Veränderungen der Schleimhäute und Änderung des pH-Wertes mit verminderter Besiedelung mit Laktobazillen eine vermehrte Keimbesiedelung mit Enterobacteriaceae und Anaerobiern.

■ Nosokomiale Harnwegsinfektionen

Diese machen mehr als 2/3 aller während des Aufenthaltes in einem Krankenhaus erworbenen Infektionen aus, wobei wiederum rund 70 % durch eine transurethrale Harnableitung verursacht werden. Dieses Problem verschärft sich aktuell aufgrund multiresistenter Erregerarten. Bei zahlreichen operativen Eingriffen, hier aber auch insbesondere bei rekonstruktiven gynäkologischen Eingriffen, ist die vorübergehende Beeinträchtigung der Blasenfunktion eingriffsimmanent, ebenso die über 24 h hinausgehende Harnableitung, die in solchen Fällen nach Möglichkeit suprapubisch vorzunehmen ist. Aber auch ein kurzzeitiger postoperativer Harnverhalt kann die Entstehung eines Harnwegsinfektes begünstigen. Daher müssen die Indikation, die Durchführung und insbesondere die Dauer der Harnableitung sorgfältig gestellt bzw. erfolgen – je kürzer und seltener, desto besser!

■ Schwangerschaft

Bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen können nach den bestehenden Definitionen Harnwegsinfektionen ebenfalls als unkompliziert bezeichnet werden – hier ist die Fachliteratur jedoch nicht einheitlich, bei einigen Autoren wird jeder Harnwegsinfekt in der Schwangerschaft als kompliziert und behandlungsbedürftig eingeschätzt. Das Erregerspektrum ähnelt jedoch dem bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen. Begünstigende Faktoren für Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft sind die anatomischen und physiologischen Veränderungen der Nieren und des Harntraktes: Die Nierendurchblutung und die GFR nehmen um etwa 30–40 % zu. Die dadurch bedingte Verdünnung des Urins führt zu einer Reduktion infektionshemmender Substanzen im Urin. Als weitere disponierende Faktoren in der Schwangerschaft gelten der Gestageneffekt, ggf. Glukosurie/Diabetes mellitus, Harninkontinenz und Abflussstörungen bei

fortgeschrittener Schwangerschaft sowie eine verminderte Selbstheilungstendenz/ Abwehr. Die Harnleiter erweitern sich oberhalb des kleinen Beckens (rechts mehr als links), wodurch es zu einem verzögerten Urinabfluss im Bereich der oberen Harnwege kommt.

Durch die Summe dieser Faktoren ist eine Bakteriurie in 5–9 % und symptomatische Zystitiden in 1–2 % zu verzeichnen. Bei bis zu 40 % der Schwangeren (und somit weitaus häufiger als bei Nichtschwangeren) entwickelt sich durch Erregeraszenion daraus eine akute Pyelonephritis, insbesondere wenn diese unerkannt bleibt bzw. nicht therapiert wird. Daher ergibt sich die Empfehlung der regelmäßigen Urinkontrolle bei den Vorsorgeuntersuchungen und die Therapie auch (noch) asymptomatischer Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft. Zudem ergaben sich nach einer Metaanalyse eine Assoziation von asymptomatischer Bakteriurie, Zystitis oder Pyelonephritis mit einem höheren Auftreten einer Präeklampsie. darüber hinaus gibt es Hinweise auf eine Risikoerhöhung für niedrigeres Geburtsgewicht, Frühgeburt oder erhöhte Kindersterblichkeit. Auch wenn die Analysen zu den letztgenannten Risiken uneinheitlich sind, so unterstreichen sie doch in der Summe die Notwendigkeit einer adäquaten Diagnostik und Therapie bei Bakteriurie und HWI in der Schwangerschaft.

26.4 Diagnostik

Die Abgrenzung einer Kontamination oder Besiedelung von einer tatsächlichen Infektion (sowie die Abgrenzung anderer Symptomenursachen, die differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden müssen wie vor allem Kolpitis, Adnexitis, STD [sexual transmitted diseases] etc.) ist diagnostisch herausfordernd, aber bedeutsam.

Zielführend in der Diagnostik ist der Nachweis einer **signifikanten** Bakteriurie: Eine solche

ist beim Nachweis von $\geq 10^5$ Bakterien desselben Stammes pro ml aus frischem, adäquat gewonnenem Mittelstrahlurin gegeben.

Jedoch ist dieser bisher als Standard angesehene Grenzwert mittlerweile für besondere Patientenkollektive und in Abhängigkeit von der Art der Ergebnisse und den klinischen Symptomen zu niedrigeren Erregerzahlen hin korrigiert worden.

So können z. B. bei entsprechenden klinischen Beschwerden bereits Erregerzahlen von 10^3 – 10^4 KBE/ml klinisch relevant sein – vorausgesetzt, es handelt sich nur um eine Art von Bakterien und keine Mischinfektionen. Daher ist bereits gefordert, häufig aber noch nicht umgesetzt, dass in medizinischen Laboren bereits ab 10^3 KBE/ml Urin eine Bestimmung der Erreger und ggf. eine Resistenztestung erfolgen sollte.

Die Wahrscheinlichkeit der Kontamination beim Mittelstrahlurin beträgt allerdings ca. 20 %, daher sind auf folgende Aspekte bei der Gewinnung vom Mittelstrahl zu achten und die Patientin drauf hinzuweisen: Hände zuvor reinigen, ggf. Meatus urethrae mit Wasser reinigen (Effekt umstritten), Schamlippen adäquat spreizen, die erste Portion des Urins verwerfen und nur den folgenden Urin in einem für Urinproben zugelassenen sauberen Auffangbehälter asservieren und unmittelbar untersuchen (nicht länger stehen lassen!).

Bei 2 unabhängig voneinander gewonnenen positiven Mittelstrahl-Urinproben beträgt die Sicherheit bereits 91 %, bei 3 Proben 96 %. Zur Urindiagnostik ist der erste Morgenurin am Besten geeignet.

Bei der asymptomatischen Bakteriurie ist generell beim Nachweis von 10^5 KBE/ml Urin der Nachweis von 2 konsekutiven Mittelstrahlurinkulturen gefordert.

Bei **Katheterurin** ist die Signifikanzgrenze beim Nachweis von $\geq 10^4$ Bakterien, bei (suprapubischen) **Blasenpunktat** von ≥ 10 Bakterien pro ml gegeben.

■ Urinteststreifen

Die handelsüblichen Urinteststreifen gehören zu den am häufigsten eingesetzten

diagnostischen Hilfsmitteln, können jedoch durch unterschiedliche Störfaktoren (z. B. Kontamination, einzelne Antibiotika, langes Stehenlassen bzw. Luftexposition, Vitamin C etc.) falsch-positiv oder -negativ ausfallen. Für die Untersuchung mittels Teststreifen wird dieser nur kurz (1 s), aber einmal komplett in den Urin eingetaucht, abgestreift und nach 60–120 s abgelesen. Farbveränderungen, die nach 2 min auftreten, sind nicht mehr verwertbar.

Für die Diagnostik eines HWI sind vor allem Leukozyten und Nitrit relevant: Der Nachweis von Granulozyten-Esterase weist auf eine Entzündung hin (Kontaminationen sind jedoch z. B. durch eine höhere Anzahl pathogener Keime in der Scheide bei Kolpitis, Adnexitis etc. möglich). Der Nachweis von Nitrit ist an das Vorhandensein bestimmter Erreger (gram-negative Bakterien wie *Escherichia coli*, Klebsiellen etc.) gebunden. Ein positives Ergebnis setzt eine bestimmte Bakterienzahl voraus, welche jedoch eine ausreichende Verweilzeit in der Blase (>4 h) erfordert. Sog. Nitrit-negative Keime (wie Pseudomonaden und grampositive Erreger wie Enterokokken und Staphylokokken) werden damit jedoch nicht erfasst. Der Nachweis von Blut in den Teststreifen ist zwar sensitiv zur Entdeckung eines HWI, jedoch wenig spezifisch.

■ Urinmikroskopie

Die Urinmikroskopie ist wesentlich an entsprechende Erfahrung und Kompetenz geknüpft. Verschiedene Methoden wie Zentrifugation des Urins oder Gram-Färbung können eingesetzt werden. Bei entsprechender Erfahrung kann mittels der Urinmikroskopie bei fehlendem Bakterien/Leukozytennachweis ein HWI weitgehend ausgeschlossen werden.

Neben der empfohlenen, aber aufwendigen Kammerzählung unzentrifugierten Urins sind automatisierte Systeme oder in großen Kliniken/Laboren zunehmend Partikelzählgeräte (automatisierte Sedimentanalytik, flow cytometry) im Einsatz. Aufgrund

der Vielzahl der verfügbaren Systeme ist nach einer Metaanalyse eine abschließende Bewertung der diagnostischen Genauigkeit dieser Systeme noch nicht möglich, anzunehmen ist aber, dass die „automatisierte“ Sedimentanalytik einen zunehmenden Stellenwert in der Diagnostik einnehmen wird.

■ Urinkultur

Der Goldstandard zur Diagnose einer Harnwegsinfektion ist die Urinuntersuchung einschließlich quantitativer Urinkultur bei entsprechender Anamnese und den typischen klinischen Symptomen. Wegen der stark gestiegenen Prävalenz multiresistenter Erreger, insbesondere bei nosokomialen, aber auch bei ambulant erworbenem HWI

(z. B. hohen Cotrimoxazol- und Fluorchinolonresistenzen bei *E. coli*) ist die Bedeutung der Urinkultur zusätzlich gestiegen. Die quantitative Urinkultur mit Erregeridentifikation und Empfindlichkeitsprüfung ist insbesondere bei komplizierten und rezidivierenden Infektionen eine unverzichtbare Voraussetzung für eine gezielte und somit erfolgreiche Therapie.

Bei Frauen mit einer unkomplizierten, nicht rezidivierenden oder therapieresistenten Zystitis bei eindeutiger klinischer Symptomatik kann jedoch auf eine mikrobiologische Untersuchung verzichtet werden.

Bei den in der ■ Tab. 26.3 genannten Indikationen ist dagegen eine Urinkultur obligat (Cave: Urinproben immer unverzüglich bearbeiten, bei fehlender Transportmöglichkeit

■ Tab. 26.3 Indikationen zur Urinkultur

Asymptomatische Patientinnen:

- Teststreifen mit Nachweis von Leukozyturie, Hämaturie oder positivem Nitrit bei Patientinnen mit zusätzlichen spezifischen Risikofaktoren
- Nach Beendigung einer Antibiotikatherapie bei Schwangeren, Pyelonephritis und HWI zur Verifizierung einer Erregereradikation
- In der **Schwangerschaft** wird in Deutschland keine systematische Screening-Untersuchung durch eine Urinkultur empfohlen seit 2019 ist auch kein Urinsediment mehr gefordert sondern nur Kontrolle mittels Teststreifen (auch auf Eiweiß, Zucker u. a.). Diese Teststreifen weisen aber nur eine geringe Sensitivität von 14–50 % für eine asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft auf und reichen zur Diagnose einer asymptomatischen Bakteriurie nicht aus. Eindeutiger sieht es bei Symptomen aus; ob bei einer akuten unkomplizierten Zystitis zusätzliche Urinuntersuchungen einschließlich Kultur erforderlich sind (da hier auch ohne weitere Diagnostik antibiotisch behandelt und erst nach abgeschlossener Therapie der Erfolg mittels Kultur überprüft wird), ist bislang nicht ausreichend untersucht. Bei weiteren Symptomen sowie V. a. Pyelonephritis ist dagegen immer eine Urinkultur obligat

Symptomatische Patientinnen:

- Alle Patientinnen mit klinischem Verdacht auf Harnwegsinfektion, Pyelonephritis (außer bei unkomplizierter Zystitis)
- Anzeichen eines rezidivierenden HWI auch bei ambulanten Patientinnen
- Anzeichen eines HWI bei zusätzlichen disponierenden Faktoren (z. B. komplizierter HWI bei ambulanten Patientinnen)
- Anzeichen jeder Art einer nosokomialen HWI
- Persistieren der Symptome trotz/nach Antibiotikatherapie
- Fieber und Sepsis bei Möglichkeit der Ursache im Urogenitaltrakt

Gezielte Suche bei speziellen klinischen Indikationen und V. a. HWI

- In der Schwangerschaft (s. o.)
- Bei Immunsuppression
- Vor und nach interventionellen Eingriffen an den Harnwegen
- Bei neurogener Harnblasenentleerungsstörung
- Bei unklaren Abdominalbeschwerden oder Flankenschmerz

nachmittags/abends ist der Urin gekühlt bei 2–8° zu lagern und am nächsten Tag mit dem Hinweis auf eingeschränkter Aussagekraft zu bearbeiten):

Bei symptomatischen Frauen spricht der Nachweis von *Escherichia coli* im Mittelstrahlurin bereits unabhängig von der Erregerzahl für eine bakterielle Harnwegsinfektion. Im Gegensatz dazu ist der Nachweis von Enterokokken und Gruppe-B-Streptokokken im Mittelstrahlurin nicht prädiktiv.

Abschließend zur Diagnostik ist neben dem Nachweis einer Bakteriurie und ggf. Erregerbestimmung noch festzuhalten, dass bei akuter Pyelonephritis zum Ausschluss komplizierender Faktoren eine körperliche Untersuchung und weitergehende Untersuchungen wie eine Sonografie (Restharn, Urolithiasis etc.) sowie Laboruntersuchungen (Blutbild, CRP, Prokalzitonin) angeschlossen werden sollen.

Bei Patientinnen mit persistierender Hämaturie oder persistierendem Nachweis von anderen Erregern als *Escherichia coli* sollten weitere Untersuchungen wie eine Urethrozystoskopie sowie zusätzliche Bildgebung erfolgen.

26.5 Therapie

Eine asymptomatische Bakteriurie, die sich häufig bei Routineuntersuchungen von nicht-schwangeren Frauen findet (besonders bei postmenopausalen Frauen – die Prävalenz bei über 70-Jährigen beträgt 16–50 %) – sollte ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen *nicht* behandelt werden.

Bei Infektionszeichen und damit verbundenen Symptomen schließt sich an die Diagnostik jedoch grundsätzlich eine entsprechende Therapie an. Der Behandlungserfolg wird am Rückgang der Symptome gemessen.

■ Allgemeine Maßnahmen

Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie insbesondere der chronischen oder rezidivierenden Zystitis ist die Berücksichtigung

oder Ausschaltung disponierender Faktoren wie Entleerungsstörungen, infravesikale Abflussbehinderungen, Restharnbildung, Blasendivertikel, daneben mechanischen Irritationen durch Geschlechtsverkehr, persistierende Infektionen der paraurethralen Drüsen oder iatrogene Epithelläsionen.

Bei Infektionen der oberen Harnwege ist immer abzuklären, ob ein vesikoureterotransversaler Reflux besteht.

■ Medikamentöse Therapie¹

...bedeutet *nicht mehr* automatisch eine Antibiotikatherapie. Vielmehr sollte die Indikation zu einer Antibiotikatherapie nicht vorschnell und unüberlegt gestellt werden – nur so lassen sich unnötige Antibiotikagaben, damit verbundene Kosten und Nebenwirkungen sowie eine Zunahme der Resistenzentwicklung vermeiden.

Bei akuten, unkomplizierten Zystitiden konnte eine hohe Spontanheilungsrate festgestellt werden – nach einer Woche zwischen 30–50 %. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr, die bei 2 l/Tag liegen sollte, ist zu empfehlen, wobei die Art des Getränkes unerheblich ist, für spezielle Blasentees etc. fehlen bisher Wirksamkeitsnachweise. Auch eine früher häufig praktizierte Ansäuerung des Harnes hat sich als nicht effektiv erwiesen.

In einer aktuellen Studie konnte jedoch nachgewiesen werden, dass durch eine primär symptomatische antiphlogistische Behandlung mit Ibuprofen mit 70 % eine ähnliche Erfolgsquote bzgl. Beschwerdefreiheit erreicht werden konnte wie mit einer Antibiotikatherapie (80 %). Gemäß dieser Erkenntnisse sollte Patientinnen mit einer akuten unkomplizierten Zystitis durchaus eine nicht-antibiotische Behandlung angeboten werden.

¹ Wie alle Angaben in diesem Kapitel stellt dieser Abschnitt in besonderem Maße den aktuellen Wissensstand Stand 2019 dar – neue Erkenntnisse und Entwicklung sind hier ganz besonders aufmerksam zu verfolgen und zu berücksichtigen.

Letztendlich ist hierbei auch die Schwere der Symptome mitentscheidend: Die primär nicht-antibiotische Behandlung kann mit Inkaufnahme einer höheren Symptomlast einhergehen. Bei leichten oder mittelgradigen Beschwerden kann dagegen durchaus die alleinige symptomatische Therapie als Alternative zur antibiotischen Behandlung erwogen werden.

Dies gilt jedoch nicht für komplizierte, chronische oder rezidivierende HWI oder im Falle von starken Beschwerden. Eine Pyelonephritis erfordert auch im unkomplizierten Fall eine wirksame Antibiotikatherapie so früh wie möglich, damit eine wenn auch seltene, aber mögliche Nierenschädigung verhindert wird.

Besteht eine Indikation zu einer Antibiotikatherapie, sollte diese wenn möglich oral verabreicht werden.

Bei der akuten, unkomplizierten Zystitis (nicht Pyelonephritis) sollte eine Kurzzeittherapie (1–3 Tage) gegenüber einer konventionellen Therapie (7–10 Tage) unbedingt bevorzugt werden aufgrund folgender Vorteile: Bessere Compliance, geringere Rate an Nebenwirkungen, geringerer Selektionsdruck für resistente Erreger der periurethralen, vaginalen und fäkalen Standortflora.

Bezüglich der Auswahl des geeigneten Antibiotikums sind v. a. das individuelle Risiko der Patientin, die Effektivität der einzelnen Substanzen sowie Nebenwirkungen zu berücksichtigen.

Zudem sind fundierte Kenntnisse des **regionalen Erregerspektrums und der Resistenzentwicklung** wichtig, die man über nationale Studien, kollegialen Austausch und Auswertungen lokaler Labore erhalten kann.

Bei einer empirischen Therapie mit Cotrimoxazol – einem früheren empirischen Standardmedikament – konnte nachgewiesen werden, dass bei empfindlichen E.-coli-Stämmen etwa doppelt so hohe Heilungsraten als bei resistenten E. coli zu beobachten sind. Bereits bei einer 10–20 %

Resistenzlage muss somit mit einer 5–10 % höheren Misserfolgsquote gerechnet werden. Nach Expertenmeinung eignet sich ein Antibiotikum nur dann für eine empirische Therapie einer akuten unkomplizierten Zystitis, wenn die Empfindlichkeitsrate über 80 % liegt. Bei einer Pyelonephritis ist sogar eine Empfindlichkeitsrate von über 90 % gefordert. Aktuell liegen die Resistenzen für Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol im hausärztlichen Bereich trotz gesteigerter Resistenzen bei noch überwiegend unter 20 %, mit jedoch teilweise deutlichen regionalen Unterschieden.

Und noch eines ist bei der Auswahl eines geeigneten Antibiotikums zu berücksichtigen: Die Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation eines Patienten sowie auf die Allgemeinheit (epidemiologische Auswirkungen). Das Risiko einer Selektion multiresistenter Erreger oder einem erhöhtem Risiko einer Clostridium difficile-assoziierten Kolitis scheint bei Cephalosporinen und Flourencholonen am höchsten zu sein und sollten daher bei therapeutischen Alternativen mit vergleichbarer Effizienz nicht als Antibiotika der ersten Wahl bei Harnwegsinfekten eingesetzt werden. Das Risiko für Resistenzentwicklungen kann durch eine optimale Antibiotikaauswahl, Dosierung und Therapiedauer sowie natürlich durch eine kritische Überprüfung der Infektionsdiagnostik und Therapieindikation gesenkt werden.

Als prinzipiell geeignet für die Therapie unkomplizierter Harnwegsinfekte sind folgende Antibiotika: Fosfomycin, Nitrofurantoin, Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol, Pivmecillinam, Nitroxolin, Aminopenicilline in Kombination mit einem β -lactamase Inhibitor (nur in dieser Kombination Empfindlichkeitsraten bis 90 % – ohne β -Laktamase-Inhibitoren unter 60 %) – sowie Cephalosporine der 2. und 3. Generation und Flourencholone mit oben genannten Einschränkungen.

■ Antibiotikatherapie bei akutem unkompliziertem HWI

Für diese Patientengruppe bei gegebener Indikation zur Antibiotikatherapie (s. o.) sollte heutzutage die empirische Kurzzeittherapie bevorzugt werden, auch für die rezidivierende akute Episode. Wenn keine relevanten Begleiterkrankungen vorliegen, kann auf eine Urinkultur vor Therapiebeginn verzichtet werden, da mit einer klinischen Heilung innerhalb weniger Tage zu rechnen ist und dann keine Konsequenzen mehr aus dem Kulturergebnis gezogen werden können.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Vorbemerkungen sind Mittel der ersten Wahl Fosfomycin-Trometamol (Fosfomycin kann als 3 g Einmaldosis verabreicht werden), Nitrofurantoin, Nitroxolin, Pivmecillinam und Trimethoprim (in alphabetischer Reihenfolge). Bei Therapieversagen (innerhalb von 2 Wochen) sollte mangelnde Compliance, resistente Erreger oder bisher nicht bekannte Risikofaktoren bzw. Begleiterkrankungen in Erwägung gezogen werden. In diesen Fällen ist vor dem nächsten Therapieversuch eine Unterweisung und Untersuchung der Patientin sowie eine Urinuntersuchung einschließlich Kultur mit ggf. Wechsel des Antibiotikums erforderlich.

■ Antibiotikatherapie bei akuter unkomplizierter Pyelonephritis

Leichte bis mittelschwere Infektionen sollten auch hier mit oralen Antibiotika behandelt werden. Nur bei schweren Infektionen mit internistischen Begleiterscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen oder Kreislaufinstabilität sollte initial mit hohen Dosen intravenös begonnen werden – und nach klinischer Besserung auf orale Gabe umgestellt werden.

Eine 1- bis 2-wöchige Therapie bei klinisch unauffälligem Verlauf ist in der Regel ausreichend, mit Flourchinolonen (Ciprofloxacin, Levofloxacin) kann die Therapie auf 7–10 Tage verkürzt werden. Mit höheren Dosen (z. B. Levofloxacin 750 mg 1-mal täglich) kann die Dauer sogar auf 5 Tage verkürzt werden. Eine neue Risikobewertung zu den

Flourchinolonen erfolgte 2019 aufgrund möglicher irreversibler Nebenwirkungen auf den Bewegungsapparat und das Nervensystem und sollen nur nach strenger Indikationsstellung verabreicht werden, sind aber zur Behandlung von Pyelonephritiden noch zugelassen. Weitere mögliche Antibiotika mit günstigerem Risikoprofil sind Cephalosporine der 2. oder 3. Generation (z. B. Cefpodoxim). Als Alternativen bei schweren Verläufen, aber nicht als Mittel der ersten Wahl können auch β -Laktamase-Inhibitoren (z. B. Amoxicillin/Clavulansäure oder Piperacillin/Tazobactam etc.), Aminoglykoside oder Carbapeneme zum Einsatz kommen.

■ Therapie rezidivierender Harnwegsinfektionen

Bei rezidivierenden Zystitiden sollten vor einer (erneuten) Therapie einige Verhaltensempfehlungen und eine Beratung bzgl. Risikofaktoren erfolgen:

Sexualität: Die Rate an Harnwegsinfektionen korreliert mit der Rate an Genitalkontakten mit einer Erhöhung um das bis zu 60-Fache. Vor allem aber muss jeder Analverkehr unterbleiben. Der Gebrauch von Intrauterinspiralen (reine Kupferspiralen oder hormonhaltige Spiralen), aber auch mit Spermiziden beschichtete Diaphragmen/Kondome erhöhen das Harnwegsinfektionsrisiko um das 2- bis 4-Fache. Ob eine Miktionskontrazeptiva die Rate an Harnwegsinfektionen wird angenommen, ist aber bisher noch nicht eindeutig belegt.

Ernährung: Auf eine ausreichende, aber auch nicht zu hohe Trinkmenge ist zu achten (im Urin befindliche Substanzen, die das bakterielle Wachstum senken, wie z. B. das Tamm-Horsfall-Protein, sollten nicht zu stark verdünnt werden). Fruchtsäfte, insbesondere aus Beeren, sowie mit probiotischen Bakterien fermentierte Milch können eine sinnvolle Nahrungsergänzung darstellen.

Unterkühlung: Ein negativer Einfluss durch Unterkühlung insbesondere der Füße ist zumindest durch eine Studie belegt.

Hygieneverhalten: Übertriebene Intimhygiene schädigt nachweislich das lokale protektive Milieu (Laktobazillen, antimikrobielle Peptide). Andere protektive hygienische Maßnahmen wie Verzicht auf Bidetspülungen oder Badezusätze, Desinfektion der Perinealregion oder der Urethramündung mit Jodpräparaten oder Chlorhexidin, Präparate zum Ansäuern des Scheiden-pH, besondere Händehygiene oder Gebrauch von Baumwollunterwäsche waren nicht eindeutig in ihrer Relevanz.

Miktionsverhalten: Miktionsstörungen und natürlich erhöhter Restharn in der Postmenopause erhöhen das Risiko für rezidivierende Harnwegsinfektionen. Die Miktionsfrequenz hat zumindest bei Erwachsenen keinen Einfluss auf die Infektionshäufigkeit, bei Kindern jedoch kann durch eine ausreichend häufige, entspannte Miktion eine Reduktion um bis zu 83 % erreicht werden.

■ Nicht-antibiotische Behandlungsmöglichkeiten

Bei prämenopausalen Frauen kann die vaginale Gabe von Estriol über 4 Wochen die Rate an Rezidiven senken. Oral zugeführte Hormone haben dagegen keinen protektiven Effekt und werden eher als Risikofaktor (wie auch evtl. orale Kontrazeptiva) für rezidivierende Harnwegsinfekte gesehen. Auch die Gabe lokaler Laktobazillen ist bei dieser Indikation nicht wirksam.

Bei postmenopausalen Frauen sollte im Falle von rezidivierenden Zystitiden vor Beginn einer antibiotischen Langzeitprävention eine lokale Östrogenisierung durchgeführt werden (z. B. mit 0,5 mg Estriol/d).

Impfstoffe (gegen Adhäsionsstrukturen oder die Eisenaufnahmesysteme der Bakterien) oder eine vaginale Immunstimulation mit abgetöteten Bakterienstämmen befinden sich in der Entwicklung. Als parenterale Immunstimulation ist der Impfstoff StroVac® zur Langzeitprävention rezidivierender Harnwegsinfekte im Handel, der 10⁹ inaktivierte Erreger von insgesamt 10 Bakterienstämmen aus 5 Spezies enthält und mit 3 Injektionen im Abstand von 1–2

Wochen durchgeführt wird; eine Auffrischung ist nach einem Jahr möglich. In mehreren Untersuchungen konnte die Rate an Durchbruchinfektionen gesenkt werden, eine fundierte Aussage zum Einsatz ist aufgrund der Datenlage derzeit noch nicht möglich.

Eine orale Immunstimulation mit bakteriellen Zellwandbestandteilen („OM 89“ mit Zellwandbestandteilen uropathogener E.-coli-Stämme) ist hier schon weiter und konnte in mehreren Untersuchungen die Rezidivraten verringern und die Behandlungszeit verkürzen. Die Prävention kann bereits unter Akuttherapie begonnen und sollte bei einer Durchbruchinfektion nicht unterbrochen werden. Eine Boosterung ist ggf. im 7.–10. Monat für 10 Tage und ggf. wiederholt nach therapiefreien 3-monatigen Intervallen sinnvoll.

Die Evidenz für endovesikale Instillationen sowie für verschiedene Phytotherapeutika wie Cranberries, Brennnesselkraut etc. ist bislang nicht ausreichend belegt, lediglich Präparate aus Bärentraubenblättern, Kapuzinerkressekraut und Meerrettichwurzel können erwogen werden. Mannose (2 g oral in einem Glas Wasser) kann mit Empfehlungsgrad C zur Anwendung kommen.

Empfehlungen zur allgemeinen Immunstimulation durch pflanzenbetonte Kost, regelmäßige sportliche Aktivitäten, Pflege sozialer Kontakte und Erreichen einer positiven Lebenseinstellung sind auch ohne Vorliegen konkreter Studienergebnisse laut der aktuellen S3-Leitlinie sinnvoll.

■ Antibiotische Langzeitprävention

Bei Versagen der vorbeugenden Maßnahmen und der nicht-antibiotischen Therapien sollte bei hohem Leidensdruck eine antibiotische Langzeitprävention zum Einsatz kommen. Mögliche Therapieschemata sind entweder eine Langzeitprävention über 6 Monate (1/4–1/6 der üblichen therapeutischen Dosis 1-mal täglich abends), eine patienten-initiierte Selbsttherapie oder aber die postkoitale Einmalgabe.

Die Auswahl des Antibiotikums erfolgt in diesem Falle nicht empirisch, sondern nach Erregernachweis und Antibiotogramm unter Berücksichtigung möglicher Resistenzentwicklung. Geeignete Antibiotika sind neben Nitrofurantoin oder Fosmomycin beispielsweise Norfloxacin, Trimetoprim, Cotrimoxacol oder Cefaclor.

■ **Antibiotikatherapie bei akutem unkompliziertem HWI in der Schwangerschaft**

Neben symptomatischen Harnwegsinfektionen sind in der Schwangerschaft auch asymptomatische Bakteriurien zu behandeln, da diese bei Schwangeren das Risiko für die Entstehung von Harnwegsinfekten sowie für Frühgeburtlichkeit erhöht. Das Behandlungsziel ist, gravierende Folgeerscheinungen für Mutter und Kind zu vermeiden. Da Schwangere nicht selten schädliche Nebenwirkungen für das ungeborene Kind befürchten, ist die Compliance oft gering. Daher sollte die Risikoabwägung zwischen einer unbehandelten Harnwegsinfektion mit den möglichen Risiken v. a. einer Pyelonephritis und Frühgeburtlichkeit, aber auch dem evtl. erhöhtem Risiko für Präeklampsie, Retardierung sowie erhöhter perinataler Morbidität und Mortalität gegenüber den Risiken einer Antibiotikaeinnahme mit der Schwangeren besprochen werden.

Bei der Auswahl der Medikation ist selbstverständlich auf mögliche Risiken für das ungeborene Kind zu achten (bzw. generell vor jeder Antibiotikatherapie das mögliche Vorliegen einer Schwangerschaft zu erfragen oder zu prüfen). Daher sollten folgende Antibiotika in der Schwangerschaft bevorzugt zum Einsatz kommen:

Penicillinderivate, Cephalosporine oder Fosmomycin-Trometamol. Grundsätzlich sind in der Schwangerschaft dabei länger andauernde und höher dosierte Therapie-regimes empfohlen.

Wegen möglicher teratogener Schäden sollten Aminoglykoside, Flouxacinolone, Nitrofurantoin (einige Autoren sehen Nitrofurantoin

eher als unbedenklich, der Einsatz sollte aber besonders im letzten Trimenon wegen des Risikos einer hämolytischen Anämie vermieden werden), Sulfonamide, Tetrazykline und Trimetoprim nur dann eingesetzt werden, wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen sollten.

Nach der Therapie sollte eine Urinkultur erfolgen, um die Beseitigung der Keime (oder womöglich deren Persistenz oder Resistenz) zu überprüfen.

■ **Antibiotikatherapie bei akuter unkomplizierter Pyelonephritis in der Schwangerschaft**

Neben den oben genannten Besonderheiten in der Schwangerschaft sollte zudem bei Vorliegen einer Pyelonephritis eine stationäre Behandlung aufgrund der Gefahr von schweren Verläufen in der Schwangerschaft sowie dem erhöhtem Risiko für Frühgeburten erfolgen. Die Antibiotikatherapie sollte hier initial parenteral zusammen mit einer ausreichenden Flüssigkeitsgabe erfolgen.

Zur empirischen Therapie werden vor allem Cephalosporine der 2. und 3. Generation empfohlen. Die weitere Antibiotikagabe richtet sich nach der vor Beginn der Antibiose zu erfolgenden Urinkultur. Zudem muss nach einer Pyelonephritis in der Schwangerschaft das erhöhte Rezidivrisiko für Harnwegsinfekte berücksichtigt werden.

Zusammenfassung

- Einer symptomorientierten Diagnostik wird ein hoher Stellenwert beigemessen. Aufgrund klinischer Kriterien kann die Diagnose einer akuten unkomplizierten Zystitis mit hoher Wahrscheinlichkeit gestellt sowie der Schweregrad der Beschwerden eingeschätzt und der Therapieeffekt überprüft werden.
- Bei unkompliziertem HWI mit leichten und mittelschweren Beschwerden stellt die symptomatische Therapie mit Ibuprofen eine Alternative zur Antibiotikagabe dar.

- Eine asymptomatische Bakteriurie soll nicht therapiert werden – Ausnahme davon bei Schwangeren (sowie vor Schleimhaut-traumatisierenden Interventionen am Harntrakt).
- Bei rezidivierendem HWI sind primär nicht-antibiotische Präventionsmaßnahmen anzuwenden.
- Ein rationaler, vorausschauender Einsatz von Antibiotika unter Berücksichtigung der aktuellen und lokalen Resistenzlage sowie der Risiken und Entwicklung von Antibiotikaresistenzen ist in der Behandlung von Harnwegsinfektionen erforderlich.

26.6 Ausblick und zukünftige Entwicklungen

Aktuell setzt sich immer mehr die Auffassung durch, dass die Anfälligkeit für *rezidivierende* unkomplizierte Harnwegsinfektionen weniger aus anatomischen, urodynamischen oder mechanischen und somit auch ggf. operativ korrigierbaren Ursachen resultiert, sondern aus speziellen biologisch- immunologischen Interaktionen zwischen Keim und Wirt. So sind bei Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen auch im infektfreien Intervall gram-negative Keime signifikant häufiger und in deutlich höherer Keimzahl in der distalen Harnröhre nachweisbar als bei nicht-infektanfälligen Frauen.

Als Erregerreservoir eines HWI kommt vor allem der Introitus vaginae in Betracht. Bahnend wirkt dabei die erhöhte Adhärenz bestimmter gram-negativer Bakterienarten an das Vaginalepithel: Uropathogene *E.-coli*-Stämme verfügen über Pili mit charakteristischer Affinität zu bestimmten Rezeptoren des Uroepithels. Dies ist ein wesentlicher

Virulenzfaktor, der bei weniger virulenten Bakterienstämmen mit den körpereigenen Abwehrmechanismen im Gleichgewicht steht, was eine asymptomatische Bakteriurie bedingen kann. Andererseits besteht die Neigung mancher Frauen zu häufig wiederkehrenden Harnwegsinfektionen auch ohne erkennbare prädisponierende Grunderkrankung im Zusammenhang mit dem Nachweis besonders effektiver bakterieller Adhäsine. Neben den oben aufgezeigten sind diesbezüglich weitere immunmodulatorische Ansätze in der Erprobung.

Weiterführende Literatur

- Bärheim A, Lärüm E (1992) Symptomatic lower urinary tract infection induced by cooling of the feet. *Scan J Prim Health Care* 10:157–160
- Berger R (2017) Asymptomatische Bakteriurie: senken Antibiotika die Frühgeburtenrate? *Gynäkologie + Geburtshilfe* 22(S1):22–23
- Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Bleidorn J (2012) Immediate versus conditional treatment of uncomplicated urinary tract infection – a randomized-controlled comparative effectiveness study in general practices. *BMC Infect Dis* 12(Jun 28):146
- Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K (2015) Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomized controlled trial. *BMJ* 351:h6544
- Heßdörfer E (2017) Aktualisierung auf europäischer und nationaler Ebene- Leitlinien bei unkomplizierten Harnwegsinfekten. *Gynäkologie + Geburtshilfe* 22(S1):24–26
- Hoyne U, Wacker J (2013) Harnwegsinfektionen aus „Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe“. Springer, Berlin
- Interdisziplinäre S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Aktualisierung 2017. AWMF- Register- Nr. 043/044
- Kaas EH (1956) Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians* 69:56–64

- Karstens L et al (2016) Does the urinary microbiome play a role in urgency urinary incontinence and its severity? *Front Cell Infect Microbiol* 6:78 (10.3389)
- Kranz J et al (2017) Clinical practice guideline: Uncomplicated bacterial community-acquired urinary tract infection in adults- epidemiology, diagnosis, treatment and prevention. *Dtsch Arztebl Int* 114:866–873
- Naber KG (1990) The relevance of the urine sampling method on the amount of bacteriuria. In: *First int. Symp.: Clinical evaluation of drug efficacy in UTI*; 1989; Tokyo: Amsterdam 1990;1989
- Naber KG et al (2011) Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei der erwachsenen Patientin. *Geburtsh Frauenheilkd* 71:R94–R114

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Therapie

Olaf Ortmann

- 27.1 Symptome – 348**
- 27.2 Diagnostik – 348**
- 27.3 Therapie – 349**
 - 27.3.1 Therapie vasomotorischer Symptome – 349
 - 27.3.2 Urogenitale Atrophie – 352
- 27.4 Harninkontinenz, überaktive Blase – 354**
- 27.5 Rezidivierende Harnwegsinfekte – 354**
- 27.6 Koronare Herzkrankheit – 354**
- 27.7 Thromboembolien – 355**
- 27.8 Zerebrovaskuläre Ereignisse – 355**
- 27.9 Osteoporose – 355**
- 27.10 Demenz, Depression, Stimmungsschwankungen – 356**
- 27.11 HRT und Krebsrisiko – 356**
 - 27.11.1 HRT und Brustkrebsrisiko – 357
 - 27.11.2 HRT und Endometriumkarzinomrisiko – 357
 - 27.11.3 HRT und Ovarialkarzinomrisiko – 358
 - 27.11.4 HRT und Risiko für kolorektale Karzinome – 358
- 27.12 HRT – Therapieregime und Substanzen – 358**
- Literatur – 359**

Frauen erleben in ihrer Lebensmitte eine Übergangsphase zwischen regelmäßiger zyklischer Ovarialfunktion und deren Sistieren. Die damit verbundenen Veränderungen der Steroidhormonsynthese sind physiologisch. Sie können mit einer Reihe von Symptomen verbunden sein, die die Lebensqualität der Frauen z. T. relevant beeinträchtigen. Langfristig niedrige Östrogenspiegel können zu Veränderungen von Organfunktionen führen. Dieses Kapitel gibt einen Überblick über die Klinik, Diagnostik und therapeutischen Interventionen in der Peri- und Postmenopause.

27

27.1 Symptome

Kardinalsymptome des menopausalen Übergangs sind Hitzewallungen und Schweißausbrüche. Diese werden am häufigsten angegeben und sind eindeutig mit dem Abfall der Östrogenbildung verbunden. Mit diesem Leitsymptom sind Schlafstörungen, Niedergeschlagenheit, Stimmungsschwankungen, Ängste, sexuelle Probleme und Gelenksbeschwerden assoziiert. Deren Zusammenhang mit den endokrinen Veränderungen ist allerdings nicht eindeutig geklärt (■ Tab. 27.1) (Latratch et al. 2014, S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2019). Die Prävalenzrate für Hitzewallungen liegt bei prämenopausalen Frauen zwischen 14 % und 51 %, bei perimenopausalen Frauen bei ca. 50 % und bei postmenopausalen Frauen zwischen 30 %

und 80 % (Nelson et al. 2005). Die mittlere Dauer liegt bei 7,4 Jahren. Die Gesamtdauer der vasomotorischen Symptome ist besonders lang, wenn diese bereits frühzeitig vor der Menopause auftreten (Avis et al. 2009). Die weiteren o. a. von peri- und postmenopausalen Frauen häufiger geäußerten Beschwerden können vielfältige Ursachen haben. Insofern ist der Zusammenhang mit den endokrinen Veränderungen des menopausalen Übergangs weniger eindeutig geklärt.

Das urogenitale Menopausensyndrom (englisch genitourinary syndrome of the menopause, GSM) betrifft eine Vielzahl von Frauen und ist häufiger in der späten als in der frühen Postmenopause. Unter diesem Begriff werden vulvovaginale Atrophien, Harninkontinenz, rezidivierende Harnwegsinfekte und andere urogenitale Symptome zusammengefasst.

In der Lebensphase des menopausalen Übergangs suchen Frauen häufig ärztliche Beratung. Im Rahmen dieser sollen Frauen über die physiologischen endokrinen und damit verbundenen Symptome und somatischen Veränderungen aufgeklärt werden.

In diesem Gespräch soll die Notwendigkeit einer Therapie eruiert werden. Über die differenzierten Therapieoptionen wie hormonelle und nicht-hormonelle Behandlung sowie nicht-pharmakologische Interventionen (z. B. kognitive Verhaltenstherapie) soll informiert werden. Auch über Fragen der Kontrazeption soll beraten werden.

■ Tab. 27.1 Klimakterische Symptome

- | |
|--|
| 1. Konsistent: |
| – Vasomotorische Symptome (Hitzewallungen, Schweißausbrüche) |
| – Vaginale Trockenheit |
| 2. Weniger konsistent: |
| – Schlafstörungen |
| – Stimmungsveränderungen |
| – Harnwegsbeschwerden |
| – Sexuelle Probleme |
| – Andere körperliche Beschwerden |

27.2 Diagnostik

Zur Diagnosestellung des menopausalen Übergangs sind Hormonbestimmungen in der Regel nicht erforderlich. Die anamnestischen und klinischen Kriterien stellen die wesentliche Grundlage dar. Bereits Anfang der 40er Lebensjahre treten Veränderungen der Ovarialfunktion wie anovulatorische Zyklen und Corpus-luteum-Insuffizienzen auf. Diese können zu Zyklustempoanomalien führen. Auch prä- und postmenstruelle

Schmierblutungen können als Ausdruck o. a. Ovarialfunktionsveränderungen beobachtet werden. In der Prämenopause werden Zyklusintervalle häufig länger. Vasomotorische Symptome, insbesondere nächtliche werden von Frauen zunehmend berichtet. Die anamnestischen Angaben sind somit sehr häufig wesentliche Grundlage für die Diagnosestellung (■ Tab. 27.2). In bestimmten Situationen kann es allerdings erforderlich sein, Hormonbestimmungen durchzuführen. Ausreichend ist eine Bestimmung des follikelstimulierenden Hormons (FSH). Häufig wird dies mit einer Östradiolbestimmung verbunden. Unnötig sind die Bestimmungen von Anti-Müller-Hormon (AMH), Inhibin A und B des Ovarvolumens oder des antralen Follikel-Counts (AFC). Die FSH-Bestimmung ist z. B. bei Frauen mit klimakterischen Symptomen zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr und Zyklusveränderungen sinnvoll oder bei Frauen unter dem 40. Lebensjahr mit dem Verdacht auf eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz. Auch bei hysterektomierten Frauen kann die Diagnosestellung aufgrund klinischer Parameter erschwert sein. Bei Frauen, die mit Sexualsteroiden (z. B. Kontrazeptiva) behandelt werden, ist die klinische aber auch biochemische Diagnostik häufig nicht zielführend. In diesen Fällen kann es sinnvoll sein, die Therapien vorübergehend abzusetzen, falls die Diagnosestellung von klinischer Bedeutung ist (Lattrich et al. 2014; S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2019).

27.3 Therapie

Die heute am meisten eingesetzte therapeutische Intervention zur Behandlung von peri- und postmenopausalen Symptomen bzw. Erkrankungen, die sich aufgrund einer niedrigen Synthese von Östrogenen entwickeln können, ist die sog. Hormonersatztherapie (englisch: hormone replacement therapy, HRT). Sie kann systemisch oder als vaginale Therapie durchgeführt werden.

Eine Monotherapie mit Östrogenen (ET) kommt nur bei hysterektomierten Frauen in Betracht. Für Frauen mit vorhandenem Uterus ist bei Behandlungsbedarf die kombinierte Östrogen-Progestagen-Therapie (EPT) sinnvoll. HRT umfasst als Sammelbegriff beide Therapieformen (■ Tab. 27.3).

27.3.1 Therapie vasomotorischer Symptome

Das Vorhandensein vasomotorischer Symptome stellt keine generelle Therapieindikation dar. Es ist zunächst zu prüfen, inwieweit die ratsuchende Frau durch die Symptome belastet ist. Die individuellen Bedürfnisse und die Präferenzen können unterschiedlich sein. Diese sind in die Auswahl der Therapie mit einzubeziehen. Die effektivste Behandlungsmöglichkeit vasomotorischer Symptome ist die HRT. Darüber sollen Frauen aufgeklärt werden. Allerdings kann diese mit kurz- und langfristigen Nutzen und Risiken verbunden sein. Diese sind gleichermaßen zu beachten und stellen ebenfalls Grundlage für eine individuelle Therapieauswahl dar. Bei erheblicher Schwere und der Frequenz von Hitzewallungen soll primär eine HRT empfohlen werden. Bei hysterektomierten Frauen kann eine ET durchgeführt werden. Die EPT kann zyklisch oder kontinuierlich erfolgen. Diese sollte mindestens 10–12 Tage pro Monat ein Gestagen enthalten. Der Einsatz von Progesteron oder Dydrogesteron im Rahmen einer HRT kann häufiger zu Endometriumhyperplasien bzw. -karzinomen führen (s. unten). Die verschiedenen Applikationsformen und Steroide werden detaillierter unter ► Abschn. 27.12 beschrieben. Transdermale Applikationsformen sind zu bevorzugen, da Thromb und Schlaganfallrisiken niedriger sind.

Neben der HRT stehen weitere medikamentöse Behandlungen wie Cimicifuga, Phytoöstrogene, chinesische Kräuter, Antidepressiva und andere zur Verfügung. Die Studien zur Effektivität und Sicherheit sind deutlich weniger umfangreich, als zur HRT.

Tab. 27.2 STRAW-Modell (adaptiert nach Harlow et al. 2012)

Stadium	Men- arche	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	Meno- pause (0)	+1a	+1b	+1c	+2
Termino- logie		Reproduktive Phase				Menopausale Transition			Postmenopause			
		Früh	Peak	Spät		Früh	Spät		Früh			Spät
						Perimenopause						
Dauer		Variabel				Variabel	1–3 Jahre		2 Jahre (1 + 1)	3–6 Jahre		Übrige Lebens- zeit
Hauptkriterien												
Mens- truations- zyklus		Variabel bis regel- mäßig	Regel- mäßig	Regel- mäßig	Geringe Änderun- gen im Blutfluss/ der Länge	Variable Länge, wiederholt ≥ 7 Tage Unter- schied in aufeinander- folgenden Zyklen	Intervalle einer Ame- norrhö von ≥ 60 Tagen					
Unterstützende Kriterien												
Endokrine Parameter FSH AMH Inibin B				Nied- rig Nied- rig	Variabel Niedrig Niedrig	↑ Variabel* Niedrig Niedrig	↑ > 25 U/l ^b Niedrig Niedrig		↑ Variabel ^a Niedrig Niedrig	Stabili- siert sich Sehr niedrig Sehr niedrig		

(Fortsetzung)

■ **Tab. 27.3** Regime und Applikationsformen der Hormontherapie

Bezeichnung	Definition
ET	Östrogentherapie
EPT	Kombinierte Östrogen-Progestagen-Therapie
HRT	Hormonersatztherapie (ET und EPT, systemische Therapie in oraler und transdermaler Applikationsform)
Vaginale ET	Niedrig dosierte vaginale Östrogentherapie mit fehlender bzw. niedriger systemischer Wirkung

■ **Tab. 27.4** Effektivität (Reduktion der Frequenz von Hitzewallungen) und die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch verschiedener Interventionen im Vergleich zu Placebo für Frauen mit Uterus bei vasomotorischen peri- und postmenopausalen Symptomen

Intervention	MR (mean ratio) Effektivität	OR (odds ratio) Therapieabbruch ^a
Östrogene plus Gestagene, nicht-orale	0,23 (0,09–0,7)	
Cimicifuga	0,4 (0,17–0,9)	
Östrogene plus Gestagene oral	0,52 (0,25–1,06)	0,61 (0,73–0,99)
Tibolon	0,55 (0,24–1,29)	5,65 (0,94–172,9)
Akupunktur	0,58 (0,23–1,36)	
Isoflavone	0,62 (0,44–0,87)	0,95 (0,51–1,76)
Kräutermischungen	0,71 (0,24–2,07)	0,5 (0,07–4,3)
Scheinakupunktur	0,75 (0,19–1,9)	
SSRI/SNRIs	0,84 (0,54–1,31)	1,66 (1,07–2,61)
Chinesische Kräuter	0,95 (0,46–1,9)	1,58 (0,42–6,66)
Raloxifen	1,65 (0,61–4,51)	
CEE + Bazedoxifene		0,31 (0,1–1,0)
Gabapentin		0,88 (0,63–1,23)
Baldrianwurzel		0,4 (0,01–5,4)

^aOR unter 1 bedeutet Therapietreue, über 1 Therapieabbruchrisiko nach NICE Guideline (NICE Guideline Menopause 2015)

Die Effektivität ist meist geringer bzw. deutlich geringer. Für einige Substanzen wie Antidepressiva oder Gabapentin liegen keine Zulassungen für die Behandlung vasomotorischer Beschwerden vor. Unter den nicht-pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten hat die kognitive Verhaltenstherapie Wirksamkeit gezeigt. Allerdings ist die Verfügbarkeit der Methode eingeschränkt

(■ Tab. 27.4; S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2018).

27.3.2 Urogenitale Atrophie

Vulva, Vagina und Harnblase sind östrogenabhängige Organe. Bei der Untersuchung der postmenopausalen Frau fallen häufig

atrophische Veränderungen von Vulva und insbesondere der Vagina auf. Das Vaginalepithel wird atrophisch. Die Vaskularisierung der Vaginalwand nimmt ab. Die Glykogenkonzentration des Scheidensekrets sinkt. In Folge dessen kommt es zu einer reduzierten Milchsäureproduktion und einem Anstieg des pH-Wertes. Dies begünstigt Infektionen. Die Atrophie kann symptomatisch sein. Sie verursacht ein Trockenheitsgefühl. Darüber hinaus kann es zu Dyspareunien kommen, die das Sexualleben beeinträchtigen bzw. unmöglich machen. In der späten Postmenopause kommt es zur Labienatrophie. Die Klitoris wird kleiner und der Introitus vaginae enger. Gelegentlich kommt es aufgrund eines relativen Androgenüberschusses zu einer Klitorishypertrophie. Diese Veränderungen müssen von vulvären bzw. vaginalen intraepithelialen Neoplasien bzw. malignen Veränderungen abgegrenzt werden (Latrich et al. 2014).

Bei Frauen mit symptomatischer urogenitaler Atrophie kann die Anwendung von Befeuchtungs-, Gleitmitteln oder einer vaginalen ET bzw. Kombination dieser erfolgreich behandelt werden. Da die Symptome von Frauen in der gynäkologischen Sprechstunde häufig nicht spontan angesprochen werden, ist gezielt nach diesen zu fragen. Insbesondere bei symptomatischen Atrophien, rezidivierenden Kolpitiden oder rezidivierenden Harnwegsinfekten (s. ► Abschn. 27.5) kann je nach Präferenzen der Patientin und Ausprägung der Veränderung eine der o. a. Therapien oder deren Kombination angeboten werden. Eine systemische HRT ist häufig nicht ausreichend, vaginale Symptome zu behandeln. Wenn vaginale Symptome alleine eine Behandlungsindikation darstellen, soll diese ausschließlich als lokale Behandlung vorgenommen werden. Zur vaginalen ET werden östradiol- oder östriolhaltige Cremes, Vaginaltabletten oder Ovula eingesetzt (S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2018). In Deutschland sind überwiegend östriolhaltige Präparate im Einsatz. Zu berücksichtigen sind erheblich Unterschiede in der Östrogenkonzentration dieser

Präparate. Insbesondere höhere Dosierungen führen zu systemisch wirksamen Östrogenkonzentrationen. Diese können durch niedrig oder ultraniedrig dosierte Präparate vermieden werden. Es stehen auch Kombinationen aus Östriol und lyophilisierten *Lactobacillus* zur Verfügung, die eine Normalisierung des Vaginalmilieus bewirken (Mueck et al. 2018). Patientinnen sollen darüber aufgeklärt werden, dass im Gegensatz zur systemischen HRT Nebenwirkungen sehr selten sind. Insbesondere bei niedrig dosierter ET sind endometriale Effekte nicht vorhanden. Eine routinemäßige Sonografie ist daher unter einer vaginalen ET nicht sinnvoll. Die Therapie wird initial häufig mit täglichen Gaben über 10–14 Tage durchgeführt. Anschließend sind 2–3-malige Anwendungen pro Woche ausreichend. Es ist darauf hinzuweisen, dass Symptome nach Absetzen der Therapie häufig wiederkehren, sodass eine chronische Behandlung symptomatischer Frauen sinnvoll ist.

Wenn eine HRT bzw. eine vaginale ET initiiert wurde, sollten Therapieeffekte und die Verträglichkeit der Therapie regelmäßig überprüft werden. Zu Beginn der Behandlung ist es sinnvoll, dies nach ca. 3 Monaten vorzunehmen. Frauen sollen auch aufgeklärt werden, dass unter sequenzieller EPT regelmäßige Hormonentzugsblutungen auftreten können. Bei einer kombiniert kontinuierlichen EPT können Schmierblutungen auftreten. Blutungen unter einer systemischen HRT können, wie die dargestellten Beispiele verdeutlichen, plausibel sein. Sie können aber auch Ausdruck von Endometriumhyperplasien bzw. malignen Veränderungen sein. Sie sind daher bei Verdacht auf solche abklärungsbedürftig. Da eine HRT häufig über mehrere Jahre durchgeführt wird, ist zu beachten, initial Kontraindikationen auszuschließen. Diese können sich aber auch im Verlauf der Behandlung ergeben. Bei den jährlichen Kontrolluntersuchungen ist es daher sinnvoll, Frauen unter einer HRT regelmäßig nach gesundheitlichen Veränderungen zu befragen und die Therapie ggf. zu modifizieren bzw. abzusetzen.

Für die Vorgehensweise beim Absetzen einer HRT gibt es keine eindeutigen Empfehlungen. Die Therapie kann sofort beendet oder allmählich ausgeschlichen werden. Vasomotorische Symptome treten bei beiden Vorgehensweisen häufig auf. Bei allmählichem Ausschleichen ist dies möglicherweise weniger häufig. Letztere Vorgehensweise hat sich daher in der Praxis durchgesetzt. Bei Persistenz von vasomotorischen oder anderen klimakterischen Beschwerden ist zu überprüfen, ob ein erneuter Behandlungsbeginn sinnvoll ist.

27.4 Harninkontinenz, überaktive Blase

Eine vaginale ET kann die Harninkontinenz und die überaktive Blase positiv beeinflussen. Diese stellt häufig nur eine Komponente der Behandlung dar. Auf die zur Verfügung stehenden Behandlungsmethoden einer Belastungsinkontinenz soll die Patientin aufmerksam gemacht werden. Es soll auch darüber aufgeklärt werden, dass eine systemische HRT die Harninkontinenz verschlechtern kann. Wenn bei einer Drangsymptomatik urologische Erkrankungen ausgeschlossen wurden, kann eine lokale ET angeboten werden. Miktionsfrequenz und Drangsymptomatik können reduziert werden (S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2019).

27.5 Rezidivierende Harnwegsinfekte

Frauen, die in der Postmenopause unter rezidivierenden Harnwegsinfekten leiden, sollte vor Beginn einer antibiotischen Therapie eine vaginale ET angeboten werden. Während verschiedene vaginale Applikationsformen zur reduzierten Häufigkeit von Harnwegsinfekten führte, war dies in Studien mit einer oralen ET nicht der Fall (S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2019).

27.6 Koronare Herzkrankheit

In der Vergangenheit zeigten große Beobachtungsstudien bei Frauen, die eine HRT anwendeten, ein reduziertes Risiko für die koronare Herzkrankheit und die dadurch bedingte Mortalität. In großen randomisierten Interventionsstudien wurde allerdings ein neutraler oder sogar negativer Effekt der HRT gezeigt. In der Women's Health Initiative (WHI) führte die EPT mit konjugierten Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat zu einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse. Subgruppenanalysen zeigten, dass dies insbesondere bei älteren, postmenopausalen Frauen der Fall war. Die ET mit konjugierten Östrogenen führte zu keiner Steigerung des Risikos für koronare Herzkrankheit. Die WHI wurde bzgl. der Aussagekraft des Zusammenhangs zwischen HRT und Risiko für koronare Herzkrankheit häufig kritisiert, da das mediane Alter der Patientinnen bei ca. 60 Jahren lag und somit wenig repräsentativ für die übliche klinische Situation ist, in der Frauen eine HRT primär zur Behandlung klimakterischer Beschwerden erhalten. Es ist unklar, ob andere Applikationsformen oder Substanzen günstigere Effekte als die in der WHI verwendeten Östrogene und Gestagene aufweisen (■ Tab. 27.5; S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2019).

In einer Cochrane-Metaanalyse fand sich kein signifikanter Einfluss einer ET bzw. EPT auf das Risiko koronarer Herzkrankheit. Wird die HRT allerdings innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Menopause begonnen, zeigt sich eine verminderte Mortalität und eine geringere koronare Ereignisrate, ohne dass in der Analyse zwischen ET und EPT unterschieden wird (Boardman et al. 2015). Aus der WHI liegen Anhaltspunkte dafür vor, dass eine ET das kardiovaskuläre Risiko günstiger beeinflusst, als eine EPT. Derzeit ergibt sich keine Indikation für den Einsatz einer HRT zur Primärprävention einer koronaren Herzkrankheit. Ein koronares Ereignis in der Vorgeschichte stellt eine Kontraindikation für

■ **Tab. 27.5** Effekte einer oralen HRT auf kardiovaskuläre Erkrankungen in der Women’s Health Initiative

	EPT					ET				
	Verum	Kont-rolle	HR	95 % CI	p	Verum	Kont-rolle	HR	95 % CI	p
Tiefe Venen-thrombose	122	61	1,87	1,37, 2,54	<0,001	85	59	1,48	1,06, 2,07	0,02
Schlaganfall	159	109	1,37	1,07, 1,76	0,01	169	130	1,35	1,07, 1,70	0,01
Koronare Herzkrankheit	196	159	1,18	0,95, 1,45	0,13	204	222	0,94	0,78, 1,14	0,53
Kardio-vaskuläre Mortalität	79	70	1,05	0,76, 1,45	0,77	109	112	1,00	0,77, 1,31	0,98
Gesamt-mortalität	250	238	0,97	0,81, 1,16	0,76	301	299	1,03	0,88, 1,21	0,68

Abkürzungen: Verum: 0,625 mg konjugierte Östrogene plus kontinuierlich 2,5 mg Medroxyprogesterona-cetat, HR – Hazard Ratio, CI – 95 % Konfidenzintervall, p – Signifikanz
Nach: Manson und Kaunitz (2016)

eine HRT dar (S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2019).

27.7 Thromboembolien

Es ist gut belegt, dass Östrogene zur Erhöhung des Thromboembolierisikos führen können. In einer Vielzahl von Untersuchungen wurde belegt, dass das Thromboembolierisiko unter einer oralen ET bzw. EPT erhöht ist. Das Risiko unter einer transdermalen ET ist geringer. Bei Frauen, die keine Risikofaktoren aufweisen, ist das Thromboembolierisiko unter transdormaler HRT nicht oder nur geringgradig erhöht. Vorbestehende Risiken sind daher bei Indikationsstellung der HRT zu erheben. Bei relevanten vorbestehenden Risiken sollte eine systemische HRT nicht durchgeführt werden (S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2019).

27.8 Zerebrovaskuläre Ereignisse

Eine orale EPT kann das Risiko für ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse erhöhen. Das absolute Risiko ist bei perimenopausalen, gesunden Frauen zwar niedrig, das Ereignis allerdings schwerwiegend. Insofern sollte dies in die Beratung von Frauen, die eine HRT erwägen miteinbezogen werden. Eine transdermale ET erhöht das Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse bei niedriger bzw. mittlerer Dosierung nicht. Diese Applikationsform ist daher zu bevorzugen (S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2019).

27.9 Osteoporose

Die Osteoporose ist eine systemische Skelett-erkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit konsekutiv erhöhtem

Frakturrisiko charakterisiert ist. Frauen sind 4- bis 5-mal häufiger betroffen als Männer. Nach der Menopause tritt in individuell unterschiedlicher Ausprägung ein Knochenmasseverlust auf. Besonders ausgeprägt ist er in den ersten 10- bis 15 postmenopausalen Jahren. Zwischen der Östradiolkonzentration im Blut und dem Knochenmasseverlust besteht eine inverse Korrelation.

Zur Prävention sollen Risikofaktoren minimiert werden. Untergewicht (BMI < 20) und Gewichtsabnahme sind mit einer Zunahme des Frakturrisikos verbunden. Regelmäßige körperliche Aktivität zur Steigerung von Muskelkraft und koordinativen Fähigkeiten wird empfohlen. Eine ausreichende Zufuhr von Kalzium (1000 mg/d) und Vitamin D (800 IE/d) ist sicherzustellen (S3-Leitlinie des Dachverbandes der deutschsprachigen wissenschaftlichen osteologischen Gesellschaften, DVO, 2017). Frauen ab dem 50. Lebensjahr sollte die Abschätzung des Frakturrisikos nach dem DVO-Score angeboten. Bei einem 10-Jahres-Risiko von über 20 % für eine Schenkelhals- oder Wirbelkörperfraktur soll eine Diagnostik angeboten werden, wobei die Duale-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) die sinnvollste Maßnahme ist. Als ergänzende Labordiagnostik sollten Bestimmungen von Kalziumphosphat, Natrium, Kreatinin, GFR, alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Blutbild, GSG/CRP, Serumeiweiß-Elektrophorese, TSH und 25-OH-Vitamin D3 bestimmt werden. Eine Behandlungsindikation besteht ab einem 10-Jahres-Frakturrisiko über 30 % für Schenkelhalsfraktur und Wirbelkörperfraktur. Dies ist der Fall, wenn eine manifeste Osteoporose vorliegt und der DXA-T-Wert ≤ 2 beträgt. Ergänzend zu der o. a. Basistherapie stehen zur Behandlung der Osteoporose Östrogene, Bisphosphonate, selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) wie Raloxifen und RANK-Ligandinhibitoren wie Denosumab zur Verfügung.

Die ET bzw. EPT führen zu einer primären Prävention osteoporotischer Frakturen. In der S3-Leitlinie des DVO kann zur Prävention

einer Osteoporose eine HRT empfohlen werden, wenn Wechseljahresbeschwerden bestehen bzw. Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegen andere zugelassene Medikamente bestehen (DVO-Leitlinie 2017).

27.10 Demenz, Depression, Stimmungsschwankungen

Das Demenzrisiko ist bei postmenopausalen Frauen erhöht. Aufgrund von Beobachtungsstudien ist eine Abhängigkeit dieses Phänomens von Sexualsteroiden möglich. Es wurde daher vermutet, dass eine HRT zu einer Reduktion des Demenzrisikos führt. Dieses konnte jedoch in randomisierten und einer Vielzahl von Kohortenstudien nicht belegt werden. Eine HRT kann somit nicht zur Prävention der Demenz empfohlen werden.

Eine in der Peri- bzw. Postmenopause auftretende Depression sollte nach den allgemeinen Behandlungsleitlinien erfolgen (S3-Leitlinie – Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression 2015). Es liegen keine sicheren Hinweise für die unterschiedliche Wirksamkeit von Antidepressiva in Abhängigkeit der Peri- bzw. Postmenopause vor. Positive Effekte einer HRT auf peri- und postmenopausale Stimmungsschwankungen liegen vor. In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass eine HRT eine signifikante Reduktion depressiver Symptome bewirkt (Maki et al. 2018; Gordon et al. 2018).

27.11 HRT und Krebsrisiko

Bei der Aufklärung über eine HRT wird von Frauen oft das mögliche Risiko für Krebserkrankungen angesprochen. Es bestehen Ängste vor einem erhöhten Risiko, insbesondere für eine Brustkrebserkrankung. Über den Zusammenhang von HRT und Krebsrisiko ist daher aufzuklären (S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2019).

27.11.1 HRT und Brustkrebsrisiko

Die Anwendung einer EPT kann das Brustkrebsrisiko erhöhen. Dies wurde in einer Vielzahl von Beobachtungsstudien und randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) nachgewiesen. Die Risikoerhöhung zeigt sich überwiegend ab einer Anwendungsdauer von 5 oder mehr Jahren. Es liegen Anhaltspunkte dafür vor, dass eine kontinuierlich kombinierte EPT zu einer höheren Risiko-steigerung führt, als die sequenzielle EPT. Das relative Risiko einer EPT lag in der WHI bei 1,26. Dies entspricht 8 zusätzlichen Mammakarzinomfällen pro 10.000 Frauen pro Anwendungsjahr (Manson et al. 2013). In dem 18-Jahres-Follow up der WHI-Studie fand sich keine Steigerung der brustkrebs-spezifischen Mortalität (Manson et al. 2003).

In der WHI wurde unerwarteterweise eine Senkung des Mammakarzinomrisikos bei ET im Vergleich zu Placeboanwendung beobachtet (Anderson et al. 2004). Zu berücksichtigen ist allerdings, dass die Anwendungsdauer nur ca. 7 Jahre betrug. In einer Subgruppe von Frauen, die perimenopausal die ET bekommen hatten, war keine Risikoreduktion nachweisbar. In Beobachtungsstudien wurde eine Steigerung des Brustkrebsrisikos nachgewiesen, die allerdings geringer als die unter EPT beobachtete war (Beral et al. 2003 Oct). Darüber hinaus ist die Anwendungsdauer einer ET, die zur Risiko-steigerung führt, länger als die einer EPT. Dies wird kontrovers diskutiert. Anwendungszeiten von über 5, 10 bzw. 20 Jahren werden diskutiert. Eine vaginale ET führt zwar zu einem Anstieg systemisch wirksamer Östrogenspiegel, es ist aber unwahrscheinlich, dass insbesondere ultraniedrig dosierte vaginale Östrogengaben zu einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos führen (Moegele et al. 2012). Bei Frauen nach behandeltem Mammakarzinom soll eine HRT nicht durchgeführt werden. Nur nach Versagen nicht-hormonaler Therapien kann sie im Einzelfall bei erheblicher Einschränkung der Lebensqualität erwogen werden (S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2019).

Somit kann geschlossen werden, dass eine HRT zu keinem bzw. einem erhöhten Brustkrebsrisiko führen kann. Die Risikoerhöhung ist allerdings gering, sollte aber in die Nutzen-Risiko-Bewertung bei der Behandlung klimakterischer Symptome mit einer HRT mit einbezogen werden (■ Tab. 27.6).

27.11.2 HRT und Endometriumkarzinomrisiko

Eine ET bei nicht hysterektomierten Frauen kann zu einem erhöhten Endometriumkarzinomrisiko führen. Der Effekt ist ausgeprägt und deutlich höher, als der einer HRT auf das Brustkrebsrisiko. Das relative Risiko ist bei mehr als 3-jähriger Anwendung bis zu 5-fach erhöht, bei 10-jähriger Anwendung bis zu 10-fach. Die zusätzliche Anwendung von Gestagenen reduziert das Risiko. Bei einer sequenziellen EPT mit mindestens 10-jähriger Anwendung eines Gestagens pro Behandlungsmonat ist das Risiko bei bis zu 5-jähriger Anwendung nicht erhöht (Beral et al. 2005). Eine längerfristige sequenzielle EPT kann zu einer Steigerung des Endometriumkarzinomrisikos führen. Dies ist auch der Fall, wenn eine Reduktion der Anwendungsdauer des

■ Tab. 27.6 Absoluten Brustkrebsrisiko für unterschiedliche Formen der HRT: Unterschiede der Brustkrebsinzidenz pro 1000 postmenopausale Frauen in 7,5 Jahren (95 %, CI)

HRT-Typ	Studientyp	Current Use
ET	RCT	4 weniger (–11 bis +8)
	Beobachtungsstudie	6 mehr (1–12)
EPT	RCT	5 mehr (–4 bis 36)
	Beobachtungsstudie	17 mehr (14 bis 20)

Bei Grundrisiko im UK über 7,5 Jahre 22,48 pro 1000 Frauen (adaptiert nach NICE Guideline Menopause 2015)

Gestagens unter 10 Tagen pro Monat liegt. Die kontinuierlich kombinierte EPT führt in Studien zu keiner Modifikation des Risikos oder einer Reduktion (S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2019). Eine vaginale ET führte in Studien zu keiner Erhöhung des Risikos für Endometriumhyperplasien. Langzeitergebnisse zu endometrialen Sicherheit liegen allerdings nicht vor (NAMS Position Statements 2013, 2017). Nach behandeltem Endometriumkarzinom ist eine HRT grundsätzlich kontraindiziert. In einer Metaanalyse fand sich zwar ein erniedrigtes Rezidivrisiko bei HRT-Anwenderinnen im Vergleich zu Nicht-Anwenderinnen, die zugrunde liegenden Studien haben allerdings eine geringe Qualität und sind nicht ausreichend, um die Sicherheit dieser Maßnahme zu belegen. Daher ist bei Patientinnen mit behandeltem Endometriumkarzinom eine HRT nur bei erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und Versagen nicht-hormonaler Alternativen zu erwägen (Shim et al. 2014).

27.11.3 HRT und Ovarialkarzinomrisiko

In einer großen Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass das Ovarialkarzinom bei HRT-Anwenderinnen bereits bei Anwendungszeiten unter 5 Jahren erhöht ist (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2015). Das relative Risiko beträgt 1,53. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass das absolute Risiko einer Inzidenzerhöhung von einem Fall bei 1000 und einem zusätzlichem Todesfall bei 1700 Anwenderinnen entspricht. Studien mit Frauen nach behandeltem Ovarialkarzinom weisen methodische Schwächen auf. Sie zeigen kein erhöhtes oder ein erniedrigtes Rezidivrisiko (S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2019). Daher ist auch nach Behandlung dieses Karzinoms die Indikation zu einer HRT zurückhaltend zu stellen. Lediglich junge prämenopausale Frauen, die therapiebedingt postmenopausal wurden,

kann eine HRT im Sinne einer Substitutionstherapie zur Vermeidung erhöhter Risiken für Osteoporose und koronarer Herzkrankheit angeboten werden.

27.11.4 HRT und Risiko für kolorektale Karzinome

Metaanalysen zeigten, dass die Anwendung einer ET zu einem reduzierten Risiko für kolorektale Karzinome führte (Lin et al. 2012). Eine umfangreiche dänische Registerstudie zeigte, dass eine ET das Risiko für Kolon- und Rektumkarzinome senkte. Dies war auch bei einer EPT der Fall, allerdings war der risiko-reduzierende Effekt geringer (Mørch et al. 2016). Daraus ergibt sich allerdings keine Indikation für eine Prävention kolorektaler Karzinome mit einer HRT (S3-Leitlinie Peri und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2019).

27.12 HRT – Therapieregime und Substanzen

Die HRT wird bei hysterektomierten Frauen als ET durchgeführt. Frauen, die nicht hysterektomiert wurden, müssen eine kombinierte EPT erhalten. Diese kann sequenziell kombiniert oder kontinuierlich kombiniert durchgeführt werden. Für die o. a. Regime stehen verschiedene feste Kombinationspräparate zur Verfügung. Freie Kombinationen können unter der Berücksichtigung von Sicherheitsparametern (ausreichend lange Gestagengabe, siehe ► Abschn. 27.11.2). Als Östrogenkomponente wird bei der systemischen Therapie heute vorwiegend Östradiol verwendet. Verfügbar sind auch konjugierte Östrogene und Östriol. Die Applikation kann oral oder transdermal vorgenommen werden. Der transdermalen Applikationsroute ist in der Regel zur Vermeidung bestimmter Nebenwirkungen (z. B. Thromboembolie) der Vorzug zu geben. Als weiteres Präparat

steht Tibolon zur Verfügung, welches als Alternative für eine kontinuierlich kombinierte EPT infrage kommt. Es reduziert klimakterische Beschwerden und ist für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen.

Für die vaginale Therapie werden überwiegend Östradiol und Östriol eingesetzt. Dazu sind Applikationsformen wie Vaginalringe, Cremes, Salben, Ovula, Vaginaltabletten verfügbar. Zu beachten sind die erheblichen Unterschiede in der Konzentration der Östrogene in diesen Darreichungsformen. Östradiol wird bei oraler Applikation in Tagesdosen von 1–2 mg eingesetzt. Bei transdermaler Applikation durch Pflaster oder Gele werden Dosierungen von 0,025–0,1 mg pro Tag empfohlen. Neuerdings steht auch ein Östradiolspray zur transdermalen Anwendung zur Verfügung. Für die vaginale Therapie sind häufig niedrige Dosierungen von z. B. 0,03 mg ausreichend. Bei vaginaler ET ist ein Gestagenzusatz nicht erforderlich. Für die EPT stehen verschiedene Gestagene zur Verfügung. Sie lassen sich in C21-Steroide abgeleitet vom Progesteron und C19-Steroide, 19-Nortestosteronderivate unterscheiden. Sie haben unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften. Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Chlormadinonacetat und Cyproteronacetat sind 17 α -Hydroxyprogesteronderivate. Chlormadinonacetat und Cyproteronacetat haben antiandrogene Partialwirkungen. Dydrogesteron ist eine Retroprogesteronderivat. Drosperinon ist ein Gestagen aus der Klasse der 17-Spirolakton-Derivate mit einer antimineralokortikoiden Partialwirkung. In der Praxis wird häufig auch Progesteron eingesetzt. Zu beachten ist, dass die Gestagenkomponente in einer EPT eine ausreichende endometriale Sicherheit gewährleisten muss. Bei im Handel verfügbaren festen Kombinationen ist dies in der Regel gewährleistet. Progesteron und Dydrogesteron haben einen geringeren antiproliferativen Effekt, was bei Langzeitanwendung einer solchen Kombination zu beachten ist (S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2019).

Literatur

- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner RL, Brzyski RG, Caan BJ (2004) Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with a hysterectomy. *JAMA* 291:1701–1712
- Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, Hess R, Joffe H, Kravitz HM, Tepper PG, Thurston RC (2015) Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 175(4):531–539
- Avis NE, Colvin A, Bromberger JT, Hess R, Matthews KA, Ory M, Schocken M (2009) Change in health-related quality of life over the menopausal transition in an multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Neurology* 72(21):1850–1857
- Beral V, Million Women, Study Collaborators (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 362:419–427 (Erratum appears in *Lancet* 2003 Oct 4; 362(9390):1160)
- Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators (2005) Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 365(9470):1543–1551
- Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel-Sanchez R, Knight B (2015) Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* Mar 10. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002229.pub4>
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer (2015) Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 385:1835–1842
- Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS (2018) Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 75(2):149–157
- Harlow SD, Goss M, Hall JE et al. (2012) Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1159–1168
- Latrich C, Hadji P, Ortmann O (2014) Perimenopause Postmenopause und Senium. In: Leidenberger FA, Strowitzki T, Ortmann O (Hrsg) *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*, 2. Aufl. Springer, Heidelberg
- Lin KJ, Cheung WY, Lai JY et al (2012) The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestin therapy

on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 130:419–430

- Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, Athappilly G, Bobo WV, Rubin LH, Koleva HK, Cohen LS, Soares CN (2018) Board of trustees for The North American Menopause Society (NAMS) and the women and mood disorders task force of the national network of depression centers. *Menopause* 25(10):1069–1085
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M, Women's Health Initiative Investigators (2003) Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 349:523–534
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD, Limacher M, Margolis KL, Wassertheil-Smoller S, Beresford SA, Cauley JA, Eaton CB, Gass M, Hsia J, Johnson KC, Kooperberg C, Kuller LH, Lewis CE, Liu S, Martin LW, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Powell LH, Simon MS, Van Horn L, Vitolins MZ, Wallace RB (2013) Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the women's health initiative randomized trials. *JAMA* 310:1353–1368
- Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Chlebowski RT, Howard BV, Thomson CA, Margolis KL, Lewis CE, Stefanick ML, Jackson RD, Johnson KC, Martin LW, Shumaker SA, Espeland MA, Wactawski-Wende J, WHI Investigators (2017) Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the women's health initiative randomized trials. *JAMA* 318(10):927–938
- Manson JE, Kaunitz AM (2016) Menopause management-getting clinical care back on track. *N Engl J Med* 374:803–806
- Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline. ► <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261>. Zugegriffen: 31. Juli 2018
- Moegele M, Buchholz S, Seitz S, Ortmann O (2012) Vaginal estrogen therapy in postmenopausal breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Arch Gynecol Obstet* 285(5):1397–1402. ► <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2181-6>
- Mørch LS, Lidegaard Ø, Keiding N, Løkkegaard E, Kjær SK (2016) The influence of hormone therapies on colon and rectal cancer. *European Journal Epidemiology* 31:481–489. ► <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0116-z>
- Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V, Grob P, Ortmann O (2018) Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric* 21(2):140–147. ► <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421923> (Epub 2018 Jan 30)
- Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow A, Nicolaidis C, Vesco K, Walker M, Bougatsos C, Nygren P (2005) Management of Menopause-Related Symptoms. *Evid Rep Technol Assess* 120:12
- North American Menopause Society. POSITION STATEMENT (2013) Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 20(9):888–902. ► <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182a122c2>
- North American Menopause Society. POSITION STATEMENT (2017) The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 24(7):728–753. ► <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000921>
- Peri- and Postmenopause – Diagnostik und Interventionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (S3, AWMF-Registernummer 015-062, 2019). ► <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>
- Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen, Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e. V., 2017
- S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, Langfassung 2 Aufl., 2015, Version 5, AWMF-Register-Nr.: nvl-005. ► https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf
- Shim SH, Lee SJ, Kim SN (2014) Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 50(9):1628–1637
- Wild RA, Wu C, Curb JD, Martin LW, Phillips L, Stefanick M, Trevisan M, Manson JE (2013) Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome: a nested case-control study within the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *Menopause* 20(3):254–260. ► <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31826f80e0>

Früherkennung in der gynäkologischen Onkologie

Inhaltsverzeichnis

- Kapitel 28** **Früherkennung des Mammakarzinoms – 363**
Hans Junkermann
- Kapitel 29** **Früherkennung des Zervixkarzinoms – 375**
Lena Gabriel und Erich-Franz Solomayer



Früherkennung des Mammakarzinoms

Hans Junkermann

- 28.1 Kurzüberblick – 364**
- 28.2 Zur Epidemiologie des Mammakarzinoms – 364**
- 28.3 Untersuchungsmethoden
 und ihre Eignung zur Früherkennung – 365**
 - 28.3.1 Selbstuntersuchung – 365
 - 28.3.2 Klinische Untersuchung – 365
 - 28.3.3 Röntgenmammografie – 366
 - 28.3.4 Sonografie – 370
 - 28.3.5 MR-Mammografie – 371
 - 28.3.6 Andere Methoden – 371
- 28.4 Zusammenfassung und Empfehlungen – 371**
 - Literatur – 372**

28.1 Kurzübersicht

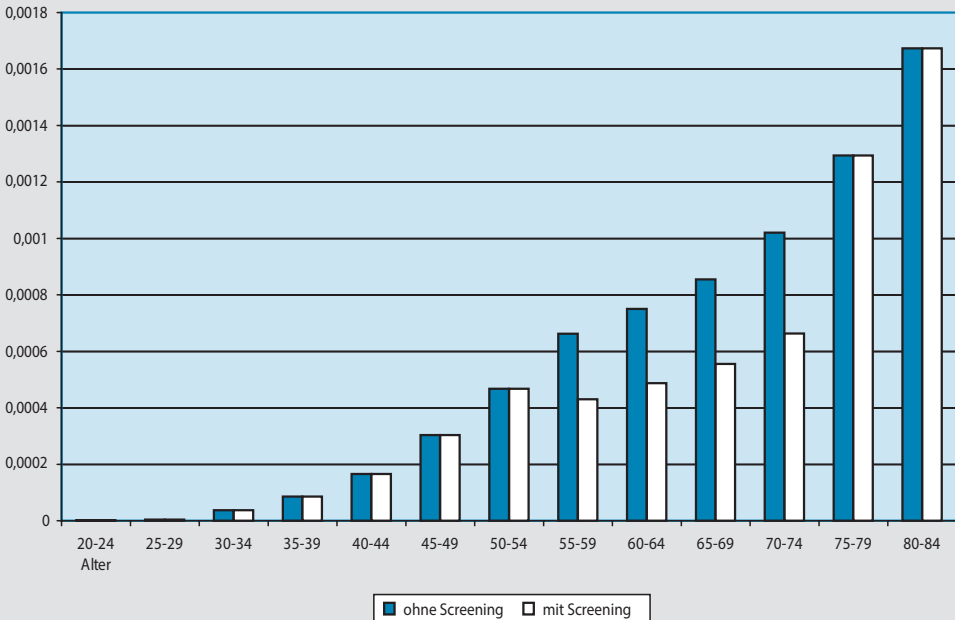
Früherkennung in der Onkologie hat zum Ziel, eine onkologische Erkrankung so frühzeitig zu erkennen, dass sie noch dauerhaft geheilt werden kann. Früherkennung des Mammakarzinoms wendet sich an apparently gesunde (asymptomatische) Frauen, von denen nur eine geringe Zahl unerkannt erkrankt ist. Deshalb ist es eine ethische Verpflichtung, den erzielbaren Nutzen gegen die Belastungen der an Früherkennungsmaßnahmen teilnehmenden Bevölkerung sorgfältig abzuwägen. An die Evidenz für den Nutzen und die Qualität der Untersuchung sind bei Früherkennungsmaßnahmen besonders hohe Anforderungen zu stellen, damit sichergestellt ist, dass der erwartete Nutzen auch tatsächlich eintritt.

Für die Früherkennung des Mammakarzinoms sind verschiedene diagnostische

Methoden eingesetzt oder vorgeschlagen worden. Vor einer Empfehlung zum Einsatz ist jedoch zu überprüfen, ob Nutzen und Belastungen in einem angemessenen Verhältnis zueinander stehen.

28.2 Zur Epidemiologie des Mammakarzinoms

In den Ländern der westlichen Welt ist das Mammakarzinom die häufigste bösartige Erkrankung der Frau. In Deutschland erkrankten 69.220 Frauen im Jahr 2014. Im selben Jahr starben 17.670 Frauen am Mammakarzinom. Die Gefahr, am Mammakarzinom zu erkranken, steigt mit dem Lebensalter an. Vor dem 40. Lebensjahr ist das Mammakarzinom selten. Danach nimmt die Häufigkeit der Erkrankung bis ins höchste Lebensalter zu (■ Abb. 28.1).



■ **Abb. 28.1** Sterblichkeit am Mammakarzinom in Abhängigkeit vom Alter (nach Robert Koch-Institut 2005, vor Einführung des Screeningprogramms) und hypothetischer Verlauf für Teilnehmerinnen am Mammografie-screening

28.3 Untersuchungsmethoden und ihre Eignung zur Früherkennung

28.3.1 Selbstuntersuchung

Selbstuntersuchung

Unter Selbstuntersuchung wird die regelmäßige und systematische Untersuchung der Brüste durch die gesunde Frau verstanden.

28.3.1.1 Nutzen

Gut geplante randomisierte Studien und Metaanalysen haben übereinstimmend gezeigt, dass es nicht gelingt, mit der Selbstuntersuchung die Brustkrebssterblichkeit zu senken (Thomas et al. 2002, Semiglazov et al. 2003). Fallkontroll- und andere nicht kontrollierte Studien hatten früher widersprüchliche Ergebnisse gezeigt.

28.3.1.2 Belastungen

Die Selbstuntersuchung scheint zunächst eine sehr kostengünstige Früherkennungsmethode zu sein. Der nicht unerhebliche Aufwand für die Ausbildung und die laufende Motivation der Zielgruppe zur Durchführung der Selbstuntersuchung werden dabei jedoch häufig unterschätzt.

Randomisierte Studien haben gezeigt, dass bei Frauen, die zur regelmäßigen Selbstuntersuchung angehalten werden, etwa doppelt so häufig eine Biopsie wegen eines gutartigen Befundes durchgeführt wird wie bei Frauen, die nicht zur Selbstuntersuchung angehalten werden.

Immer wieder wird auch angeführt, dass die Selbstuntersuchung den Wert der Früherkennung ins Bewusstsein heben und damit die Teilnahme an der Mammografie fördern würde. Aussagekräftige Untersuchungen hierzu liegen allerdings nicht vor. Viele Frauen fühlen sich angesichts der knotigen Grundstruktur ihrer Brustdrüse durch die Selbstuntersuchung verunsichert.

28.3.1.3 Bewertung

Die systematische Selbstuntersuchung ist nicht in der Lage, die Sterblichkeit an Brustkrebs zu senken. Deshalb fallen auch geringe Belastungen (Kosten für die Ausbildung, Verunsicherung einiger Frauen, Biopsien bei gutartigen Befunden) stark ins Gewicht. Die Selbstuntersuchung sollte deshalb nicht weiter empfohlen werden (Baxter 2001).

- **Der Verzicht auf die systematische Selbstuntersuchung soll jedoch nicht bedeuten, dass frühe Symptome einer malignen Brusterkrankung vernachlässigt werden sollen. Aufklärungsmaßnahmen sollten die Frauen dazu befähigen, Symptome einer Brusterkrankung frühzeitig zu erkennen und ggf. umgehend ärztlichen Rat einzuholen.**

Mögliche klinische Symptome einer malignen Brusterkrankung

- Knotenbildung
- Verhärtung
- Konturveränderungen
- Einziehung der Brustwarze
- Hauteinziehung
- Pathologische (blutige oder seröse) Sekretion
- Zyklusunabhängige lokalisierte Schmerzen und Missempfindungen

28.3.2 Klinische Untersuchung

Klinische Untersuchung der Brust

Unter klinischer Untersuchung wird die systematische Untersuchung der Brust durch medizinisches Personal (Ärzte, qualifizierte Krankenschwestern) verstanden.

28.3.2.1 Nutzen

Während sich die Selbstuntersuchung in großen randomisierten Untersuchungen als ungeeignet für die Früherkennung erwiesen hat, sind die Verhältnisse bei der klinischen Untersuchung nicht so eindeutig. Aussagekräftige randomisierte Studien zum Nutzen der klinischen Untersuchung durch Ärzte oder medizinisches Fachpersonal fehlen.

Mit der ergänzenden klinischen Untersuchung zur Mammografie kann eine kleine Zahl zusätzlicher Karzinome gefunden werden. Es ist nicht klar, inwiefern dies zur Senkung der Brustkrebsmortalität beiträgt. Bedenkenswert ist jedoch die Tatsache, dass bei der kanadischen Mammografiestudie (Vergleich von klinischer Untersuchung durch ausgebildetes medizinisches Hilfspersonal ohne Mammografie vs. klinische Untersuchung mit Mammografie) kein Unterschied in der Mortalität nachzuweisen war, obwohl die Mammografie deutlich mehr Mammakarzinome entdeckte als die klinische Untersuchung. Dieser überraschende Befund wird u. a. auf Qualitätsprobleme bei der Mammografie in dieser Studie zurückgeführt.

28.3.2.2 Belastungen

Die klinische Untersuchung als bevölkerungsbezogene Maßnahme kann sehr zeitaufwendig sein; geschätzt werden 5 min pro Brust für eine gründliche Untersuchung durch einen erfahrenen Untersucher. Die Untersucher müssen angeleitet werden, eine systematische Untersuchungsmethode durchzuführen. Die klinische Untersuchung ist nicht sehr spezifisch und zieht deshalb eine große Zahl von weiteren Untersuchungen nach sich mit der damit verbundenen Verunsicherung der Frauen bis zur endgültigen Klärung.

28.3.2.3 Bewertung

- In Anbetracht der Unsicherheit über den Nutzen einer klinischen Untersuchung für die Brustkrebsfrüherkennung kann diese keinesfalls als ein obligater Bestandteil einer Früherkennungsuntersuchung betrachtet werden.

Andererseits ist die klinische Untersuchung bei allen symptomatischen Fällen unabdingbar. Außerhalb von organisierten Früherkennungsprogrammen sollte eine gründliche klinische Untersuchung deshalb immer Teil einer Brustuntersuchung sein.

28.3.3 Röntgenmammografie

Röntgenmammografie

Unter Röntgenmammografie wird eine Aufnahme der weiblichen Brust mit einer speziellen Röntgentechnik verstanden. In Deutschland wird die Mammografie regelmäßig in 2 Ebenen durchgeführt. In den letzten Jahren hat die digitale (filmlose) Technik die analoge (Film-/Folien-)Technik weitgehend verdrängt.

28.3.3.1 Nutzen

Die Röntgenmammografie ist die am besten untersuchte Früherkennungsuntersuchung für Brusterkrankungen und eine der am besten untersuchten Früherkennungsmethoden überhaupt. In mehreren randomisierten Untersuchungen (Andersson und Sigfusson 1987, Bjurstam et al. 2003, Tabar et al. 1985, 1992) wurde festgestellt, dass durch Reihenuntersuchung mit Mammografie (Mammografiescreening) die Brustkrebssterblichkeit gesenkt werden kann. Nachdem Zweifel an der Validität dieser Studien geäußert worden waren, hat 2002 eine Arbeitsgruppe der IARC (International Agency for Research on Cancer) alle randomisierten Studien nochmals überprüft und festgestellt, dass die Aussagekraft dieser Studien nicht durch Mängel im Design oder in der Durchführung beeinträchtigt ist (Vainio und Bianchini 2002). Die Ergebnisse aus den randomisierten Studien werden durch neuere Studien der Routineversorgung bestätigt (Hellquist et al. 2010). Zwei von Regierungsseite initiierte Analysen (Großbritannien: Independent UK Panel 2012, Niederlande:

Health Council 2014) bestätigen den Nutzen des Mammografiescreenings ebenso wie eine neue von der IARC 2014 veröffentlichte Analyse.

- **50- bis 69-jährige Teilnehmerinnen am Mammografiescreening können davon ausgehen, dass sie ihr Risiko, an Brustkrebs zu sterben, um 35 % senken können. Neuere Ergebnisse sprechen dafür, dass dieser Effekt auch bei jüngeren Frauen erreicht werden kann.**

In 2 kleineren randomisierten Studien (Göteborg, Malmö) konnte jedoch mit einem verkürzten Untersuchungsintervall die Mortalität bei jungen Frauen im gleichen Ausmaß wie bei den älteren Frauen gesenkt werden. Untersuchungen aus laufenden Früherkennungsprogrammen (Schweden, Niederlande) bestätigen, dass auch bei Frauen zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr dieselbe prozentuale Senkung der Brustkrebssterblichkeit wie in der Altersgruppe 50–69 Jahre erreicht werden kann (Hellquist et al. 2010 und van Schoor et al. 2010).

28.3.3.2 Belastungen

Röntgenstrahlen Die krebsinduzierende Wirkung der Röntgenstrahlung muss bei einer Bevölkerungsuntersuchung überwiegend gesunder Menschen besonders bedacht werden. Die Strahlenempfindlichkeit der Brustdrüse ist sehr stark vom Alter abhängig. Nach dem 50. Lebensjahr wird der Gewinn an Lebensjahren selbst unter ungünstigen Annahmen mindestens 100-mal größer als der Verlust durch strahleninduzierte Karzinome eingeschätzt. Bei 40- bis 50-jährigen Frauen wird das Risiko höher eingeschätzt. Aber auch in dieser Altersgruppe ist der Nutzen unter ungünstigen Annahmen mindestens 10× größer als der Schaden. Bei noch jüngeren Frauen mit durchschnittlichem Brustkrebsrisiko ist das Nutzen-Schaden-Verhältnis ungünstiger (de Gelder et al. 2011). Sie sollten deshalb nicht regelmäßig mammografiert werden.

Abklärung auffälliger Befunde Die mamмографischen Befunde sind nicht immer eindeutig. Bei einer auffälligen Mammografie müssen meistens noch weitere Untersuchungen folgen, ehe endgültig entschieden werden kann, ob es sich um eine bösartige oder eine gutartige Veränderung handelt. Zur bildgebenden Abklärung werden zusätzliche Mammografieaufnahmen und Ultraschalluntersuchungen eingesetzt. Da alle bildgebenden Verfahren (einschließlich der Kernspintomografie) weder eine sichere Diagnose noch einen sicheren Ausschluss einer bösartigen Erkrankung ermöglichen, ist als letzter diagnostischer Schritt in vielen Fällen eine Gewebeentnahme erforderlich. Die Gewebeentnahme kann heute fast immer schonend ambulant mit einer Stanz- oder Vakuumbiopsie durchgeführt werden.

Da eine sehr niedrige Abklärungsrate die Gefahr erhöht, dass erste Anzeichen eines Mammakarzinoms übersehen werden, muss immer eine Balance zwischen der Sensitivität der Untersuchung und den Belastungen durch zusätzliche Abklärungsuntersuchungen gefunden werden.

Die Europäischen Leitlinien für das Mammografiescreening (Perry et al. 2006) geben Standards vor, die ein effektives Früherkennungsprogramm mit geringer Belastung ermöglichen (■ Tab. 28.1). Diese sind im Deutschen Mammografie-Screening-Programm weitgehend übernommen worden (Junkermann H et al. 2001).

Die Teilnahme rate liegt im deutschen Programm unter den Vorgaben der Europäischen Leitlinien. Dazu trägt sicher die in Deutschland leichte Verfügbarkeit von Früherkennungsuntersuchungen außerhalb des organisierten Programms bei. Während die Abklärungsrate bei der Erstuntersuchung oberhalb der empfohlenen Grenzwerte liegt, werden bei den nachfolgenden Untersuchungen (wenn Voraufnahmen vorliegen) die niedrigen Zielwerte der EU-Leitlinie erreicht. Die für den Effekt des Programms wichtigen Parameter (Entdeckungsrate, Rate von in situ Karzinomen und kleinen

Tab. 28.1 Beispiele für Standards der Europäischen Leitlinien für das Mammografiescreening und Ergebnisse aus dem deutschen Programm 2015

		Grenzwert	Zielwert	Deutschland
Teilnahmerate		70 %	>75 %	51,5 %
Abklärung	Erstuntersuchung	<7 %	<5 %	10,5 %
	Folgerunde	<5 %	<3 %	3,0 %
Entdeckungsrate	Erstuntersuchung	3 × IR	>3 × IR	n. a.
	Folgerunde	1,5 × IR	>1,5 × IR	2,1 × IR
Anteil In-situ-Karzinome		10 %	10–20 %	19 %
Anteil invasiver Karzinome <10 mm	Erstuntersuchung	≥20 %	≥25 %	29 %
	Folgeuntersuchung	≥25 %	≥30 %	36 %
IR = Inzidenzratio (Verhältnis der Entdeckungsrate im Screening zur Entdeckungsrate ohne Screening)				

28

invasiven Karzinomen) liegen über den Zielwerten (Duffy et al. 2016).

Überdiagnose Im Mammografiescreening werden bei manchen Frauen langsam wachsende Karzinome entdeckt, die während ihres Lebens nie klinisch auffällig und nie lebensbedrohlich geworden wären. Diese Frauen erhalten „überflüssigerweise“ eine Karzinombehandlung, weil bisher keine Methode in der Lage ist, mit ausreichender Sicherheit festzustellen, ob ein bestimmtes Mammakarzinom „harmlos“ ist und auf eine Behandlung verzichtet werden kann. Die Schätzungen der Überdiagnose liegen zwischen 5 % und 30 % zusätzliche Karzinome, die im Screening entdeckt werden und sonst asymptomatisch geblieben wären (Houssami 2017).

28.3.3.3 Maßnahmen zur Erhöhung der Sensitivität

Doppelbefundung Die unabhängige Befundung aller Mammografien durch 2 qualifizierte Ärzte ermöglicht, dass 5–15 % mehr Karzinome entdeckt werden (Blanks et al. 1998). Dabei handelt es sich fast ausschließlich um prognostisch günstige, kleine Karzinome mit einem Durchmesser von weniger als 15 mm.

Bildqualität Die Bildqualität wird einerseits durch eine gute Positionierung durch die mammografierende Fachkraft bestimmt und zweitens durch die richtige Kalibrierung bei digitalen Systemen bzw. die technisch korrekte Belichtung und Entwicklung bei Film-Folien-System. Eine gute Positionierung ist nur durch eine qualifizierte Ausbildung und ein kontinuierliches Monitoring zu erreichen.

Ausbildung Die qualifizierte Ausbildung an einer Institution mit ausreichender Screening-erfahrung ist eine der Voraussetzungen für eine gute Mammografiebefundung. Neben der Teilnahme an Befundungskursen werden im Deutschen Mammografie-Screening-Programm die Kenntnisse durch praktische Erfahrungen bei Hospitationen und Supervision bei den ersten 3000 Befundungen gefestigt. Die Ausbildung der befundenden Ärzte und die laufende Überwachung der Qualität der Befundung ist Aufgabe der 5 Referenzzentren im deutschen Mammografie-Screeningprogramm (Berlin, Marburg, München, Münster, Oldenburg [früher Bremen]).

Erfahrung In einem laufenden Mammografiefrüherkennungsprogramm werden ca. 5 Karzinome pro 1000 Untersuchungen

entdeckt. Deshalb sollte jeder befundende Arzt mindestens 5000 Mammografien im Jahr befunden (d. h. 25 Karzinome selbst entdecken Perry et al. 2006).

Monitoring Da es bei der Früherkennungsmammografie wesentlich darauf ankommt, die richtige Balance zwischen Sensitivität und Spezifität der Untersuchung einzuhalten, ist eine laufende Rückmeldung der erreichten Ergebnisse erforderlich, damit der Befunder weiß, dass er sich am richtigen Arbeitspunkt befindet.

Weiterentwicklung der Mammografie-technik Die heute in Deutschland eingesetzte digitale Mammografie führt zu einer Verbesserung der Sensitivität vor allem bei röntgendichtem Drüsengewebe (Pisano et al. 2005). Die Tomosynthese als Weiterentwicklung der digitalen Mammografie entdeckt etwa ein Drittel mehr Karzinome ohne Verschlechterung der Spezifität (Hodgson et al. 2016). Vorbereitende Untersuchungen zur Einführung der Methode im Screeningprogramm laufen zur Zeit.

28.3.3.4 Maßnahmen zur Senkung der Belastungen

Technische Qualitätssicherung Eine Aufgabe der technischen Qualitätssicherung ist es, die Strahlendosis so niedrig, wie mit einer angemessenen Bildqualität vereinbar, zu halten. Während sich bei einem analogen Film-Folien-System bei stabilen Entwicklungsparametern Änderungen der Strahlendosis in zu hellen oder zu dunklen Bildern bemerkbar machen, ist bei einem digitalen System eine Änderung der Strahlendosis nicht so offensichtlich zu bemerken. Um zu verhindern, dass wegen der „schöneren“ Bilder die Dosis unnötig erhöht wird, ist hier eine laufende objektive Kontrolle besonders wichtig.

Konsens Doppelbefundung erhöht die Sensitivität, aber sie senkt die Spezifität. Durch Erzielung eines Konsenses unter den

Befundern oder durch Übertragung der endgültigen Entscheidung an einen dritten, besonders erfahrenen Befunder (im Deutschen Mammografie-Screening-Programm den programmverantwortlichen Arzt) kann die Spezifität ohne Verlust der Sensitivität angehoben werden.

Nadelbiopsien Nach Durchführung der Zusatzuntersuchungen ist in einem Teil der Fälle eine weitere morphologische Abklärung erforderlich. Um offene Biopsien bei gutartigen Veränderungen weitestgehend zu vermeiden, erfolgt die histologische Abklärung heute fast immer durch Stanz- bzw. Vakuumbiopsie. Wegen der besseren Reproduzierbarkeit und der größeren Aussagekraft der Stanz- bzw. Vakuumbiopsie wird die Zytologie im Deutschen Mammografie-Screening-Programm nicht eingesetzt.

Interdisziplinarität Eine enge Kooperation zwischen Diagnostiker, Pathologen und Operateur trägt zu einer geringen Belastung der Patientinnen z. B. durch diagnostische offene Operationen bei. Deshalb wird im Deutschen Mammografie-Screening-Programm bei jedem histologisch abgeklärten Fall das weitere Vorgehen in einer gemeinsamen interdisziplinären Konferenz besprochen.

Bewertung Die z. T. unausweichlichen Belastungen durch ein Früherkennungsprogramm erfordern unbedingt, dass einerseits sichergestellt wird, dass die mortalitätssenkende Wirkung der Früherkennungsuntersuchung auch tatsächlich eintritt, und andererseits die Belastungen durch zusätzliche Abklärungsuntersuchungen, Strahlenbelastung und Überdiagnose so gering wie möglich gehalten werden.

➤ **Die Möglichkeit, ein günstiges Verhältnis zwischen Nutzen und Belastungen sicherzustellen, ist nur in einem organisierten und qualitätsgesicherten Programm gegeben. Brustkrebsfrüherkennung sollte deshalb in einem den**

europäischen Leitlinien entsprechenden Programm angeboten werden, wie es in Deutschland flächendeckend eingeführt ist.

Ein solches Programm sollte sich in erster Linie an Frauen zwischen 50 und 69 Jahren wenden, da in dieser Altersgruppe ein günstiges Verhältnis zwischen Nutzen und Belastungen am ehesten erreicht werden kann. Unterstützt durch neuere Ergebnisse aus der Routineversorgung besteht international die Tendenz, auch jüngere Frauen ab 45 Jahren und ältere Frauen bis 75 Jahre in das Mammografie-Screening-Programm miteinzubeziehen (Mandelblatt et al. 2003, Moss 2004).

Bei Frauen mit genetisch bedingt sehr hohem Brustkrebsrisiko ist die Sensitivität der Mammografie jedoch offensichtlich unzureichend. Bei diesen Frauen erscheint der Einsatz der MRT als Früherkennungsmethode sinnvoll (s. unten).

28.3.4 Sonografie

Sonografie in der Brustkrebsfrüherkennung

Untersuchung der Brust mit Schallwellen. In der Mammadiagnostik werden handgeführte Linearsonden benutzt. Die Schallfrequenz sollte möglichst 10 MHz oder mehr betragen.

28.3.4.1 Nutzen

Bei klinisch auffälligem Befund sind Sonografie und Mammografie gleichwertige, sich in der Aussage ergänzende Untersuchungsmethoden. Auch bei der Abklärung mammografisch auffälliger Befunde ist die Sonografie heute unverzichtbar. In mehreren

Studien ist übereinstimmend festgestellt worden, dass in der Früherkennung bei Frauen mit röntgendichtem Drüsengewebe sonografisch zusätzliche Karzinome gefunden werden können (Kolb et al. 1998, Berg 2003). Inwieweit durch die zusätzliche Sonografie bei allen Frauen mit röntgendichtem Drüsengewebe die Brustkrebssterblichkeit gesenkt werden könnte, ist nicht bekannt (Melnikow et al. 2016).

28.3.4.2 Belastungen

Bisher vorliegende Studien haben gezeigt, dass die Spezifität der Sonografie in der Frühdiagnostik asymptomatischer Frauen gering ist. 6–10 Biopsien wurden pro entdecktem Karzinom durchgeführt, um eine klinisch bedeutsame Anzahl früher Karzinome zusätzlich zu entdecken (Melnikow et al. 2016). Im Vergleich dazu ist es im Mammografie-screening möglich, mit 2 (Stanz-/Vakuum-) Biopsien pro Karzinom auszukommen.

28.3.4.3 Bewertung

Im Mammografiescreening hat die Sonografie eine wichtige Rolle im Rahmen der Abklärung auffälliger Befunde (Teh und Wilson 1998). Als einziges Land setzt Österreich die Sonografie als zusätzliche Früherkennungsmethode bei dichtem Drüsengewebe in einem organisierten und qualitätsgesicherten Mammografieprogramm ein. Erste Ergebnisse aus Tirol scheinen dieses Vorgehen zu bestätigen (Geiger-Gritsch et al. 2018).

➤ Wegen der niedrigen Spezifität ist es bisher internationaler Konsens gewesen, dass die routinemäßige zusätzliche Ultraschalluntersuchung keinen Platz in organisierten Früherkennungsprogrammen hat. Wenn sie im individuellen Fall eingesetzt wird, sollte sie die Mammografie ergänzen und nicht ersetzen.

28.3.5 MR-Mammografie

MR-Mammografie

Bei der MR-Mammografie wird die veränderte Durchblutung des erkrankten Brustgewebes nach intravenöser Gabe paramagnetischer Kontrastmittel für die Diagnostik genutzt.

28.3.5.1 Nutzen

Unzweifelhaft ist die MR-Mammografie die sensitivste Methode zum Nachweis invasiver Mammakarzinome. Systematisch erprobt wurde die MR-Mammografie bei der Früherkennung bei jungen Frauen mit hohem genetischen Brustkrebsrisiko. Hier konnte sie ihre Überlegenheit gegenüber Mammografie und Sonografie zeigen. In dieser Situation wird die MR-Mammografie i. d. R. mit der Mammografie kombiniert. Im deutschen Früherkennungsprogramm für Frauen mit erblich hohem Brustkrebsrisiko wird zusätzlich zur jährlichen MR-Mammografie zweijährlich eine Röntgenmammografie und halbjährlich eine klinische Untersuchung mit Sonografie durchgeführt.

Neuere Untersuchungen, zeigen einen Einfluss auf die Brustkrebsmortalität bei Frauen mit hohem genetischem Risiko (Evans et al. 2014).

28.3.5.2 Belastungen

Die früher der MR-Mammografie angelastete geringe Spezifität ist mit zunehmender Erfahrung deutlich verbessert worden. Die MR-Mammografie ist jedoch wegen des Geräteaufwandes und der Notwendigkeit, Kontrastmittel zu geben, eine teure und auch für die Patientinnen aufwendige Untersuchung.

28.3.5.3 Bewertung

Trotz der hervorragenden Sensitivität und der ausreichenden Spezifität bei Frauen mit hohem Risiko ist die MR-Mammografie

wegen des Aufwands und der erforderlichen Kontrastmittelgabe nicht als ungezielte Früherkennungsmethode zur Durchuntersuchung der normalen Bevölkerung geeignet. Ihr Einsatz als Früherkennungsmethode bei Hochrisikofällen erscheint vielversprechend.

28.3.6 Andere Methoden

Andere Methoden wie PET, Lichtdiaphanoskopie, Laserdiaphanoskopie, Impedanzmessung, Thermografie haben derzeit keine Bedeutung oder noch keine Bedeutung für die Brustkrebsfrüherkennung.

28.4 Zusammenfassung und Empfehlungen

- Mammografiescreening ist die einzige Früherkennungsmethode für das Mammakarzinom, die nachweislich die Sterblichkeit senken kann.
- Die Teilnahme am Mammografiescreening kann die Sterblichkeit am Mammakarzinom um 35 % senken.
- Voraussetzung ist eine sehr hohe Qualität der Untersuchung, die am ehesten in einem organisierten, qualitätsgesicherten Programm gegeben ist.
- Bei Frauen zwischen 50 und 70 Jahren ist das Verhältnis zwischen Nutzen und Belastungen besonders günstig.
- Die Mammografie sollte alle 2 Jahre erfolgen.
- Ergebnisse aus der Routineversorgung belegen, dass auch bei 45- bis 50-jährigen Frauen und 70–75 jährigen Frauen die Brustkrebsmortalität im gleichen Ausmaß wie bei den 50- bis 70-jährigen Frauen gesenkt werden kann.
- Bei älteren Frauen muss die verbleibende Lebenserwartung berücksichtigt werden. Diese sollte über 10 Jahren liegen.
- Frauen mit einem genetisch bedingt deutlich erhöhten Brustkrebsrisiko sollten auf das Hochrisikoprogramm der gesetzlichen Krankenkassen hingewiesen werden.

■ Tab. 28.2 AGO^a-Empfehlungen zur Brustkrebsfrüherkennung

Teilnahme am Mammografie-Screening		
Altersgruppe	Level of Evidence (LOE)	AGO-Empfehlungsgrad
40–49 Jahre	1b	+
50–69 Jahre	1a	++
70–74 Jahre	1a	++
Über 75 Jahre ^b	4	+

^aArbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V

^bAbhängig von Gesundheitszustand + Lebenserwartung mehr als 10 Jahre

Die evidenzbasierten Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO e. V.) zur Brustkrebsfrüherkennung zeigt ■ Tab. 28.2.

! Cave

Bei Qualitätsmängeln besteht jederzeit die Gefahr, dass die Nachteile der Teilnahme an der Früherkennung den Nutzen überwiegen.

Literatur

AGO-Leitlinien Mammakarzinom (2019). ► https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf

Andersson I, Sigfusson BF (1987) Screening for breast cancer in Malmo: a randomized trial. Recent Results Cancer Res 105:62–66

Baxter N (2001) Preventive health care, 2001 update: should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? CMAJ 164(13):1837–1846

Berg WA (2003) Rationale for a trial of screening breast ultrasound: American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) 6666. AJR Am J Roentgenol 180(5):1225–1228

Bjurstam N, Bjorneld L, Warwick J et al (2003) The Gothenburg breast screening trial. Cancer 97(10):2387–2396

Blanks RG, Wallis MG, Moss SM (1998) A comparison of cancer detection rates achieved by breast cancer screening programmes by number of readers, for one and two view mammography: results from

the UK National Health Service breast screening programme. J Med Screen 5(4):195–201

de Gelder R, Draisma G, Heijnsdijk EA, de Koning HJ (2011) Population-based mammography screening below age 50: balancing radiation-induced vs prevented breast cancer deaths. Br J Cancer 104:1214–1220

Duffy SW, Dibden A, Michalopoulos D, Offman J et al (2016) Screen detection of ductal carcinoma in situ and subsequent incidence of invasive interval breast cancers: a retrospective population-based study. Lancet Oncol 17(1):109–114

Evans DG, Kesavan N, Lim Y, Gadde S et al (2014) MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis. Breast Cancer Res Treat 145(3):663–672

Geiger-Gritsch S, Daniaux M, Buchberger W et al (2018) Performance of 4 years of population-based mammography screening for breast cancer combined with ultrasound in Tyrol/Austria. Wien Klin Wochenschr 130:92–99

Health Council of the Netherlands (2014) Population screening for breast cancer: expectations and developments, Publication no. 2014/01E: Health Council of the Netherlands, Den Haag, Niederlande

Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, Björnelund L, Bordás P, Tabár L, Viták B, Zackrisson S, Nyström L, Jonsson H (2010) Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. Cancer 117(4):714–722

Hodgson R, Heywang-Köbrunner SH, Harvey SC, Edwards M et al (2016) Systematic review of 3D mammography for breast cancer screening. Breast 27:52–61

Houssami N (2017) Overdiagnosis of breast cancer in population screening: does it make breast screening worthless? Cancer Biol Med 14(1):1–8

- IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions (2014) Breast cancer screening, 2. Aufl. International Agency for Research on Cancer, Lyon (IARC Handbooks of Cancer Prevention; Bd 15)
- Independent UK Panel on Breast Cancer Screening (2012) The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Cancer Research UK and Department of Health, England
- Junkermann H, Becker N, Peitgen HO (2001) Konzept und Durchführung der Modellprojekte in Deutschland. *Radiologe* 41(4):328–336
- Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH (1998) Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening ultrasound-diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology* 207:191–199
- Mandelblatt J, Saha S, Teutsch S et al (2003) The cost-effectiveness of screening mammography beyond age 65 years: a systematic review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 139(10):835–842
- Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL et al (2016) Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Service Task Force, Agency for Healthcare Research and Quality (US, Report No.: 14-05201-EF-3)
- Moss S (2004) Should women under 50 be screened for breast cancer? *Br J Cancer* 91(3):413–417
- Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L (Hrsg) (2006) European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4. Aufl. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg
- Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E et al (2005) Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 353(17):1773–1783
- Semiglazov VF, Manikhas AG, Moiseenko VM et al (2003) Results of a prospective randomized investigation [Russia (St. Petersburg)/WHO] to evaluate the significance of self-examination for the early detection of breast cancer. *Vopr Onkol* 49(4):434–441
- Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A et al (1985) Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the breast cancer screening working group of the Swedish national board of health and welfare. *Lancet* 1(8433):829–832
- Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE, Gad A, Gronroth O (1992) Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am* Jan 30(1):187–210
- Teh W, Wilson AR (1998) The role of ultrasound in breast cancer screening. A consensus statement by the European Group for Breast Cancer Screening. *Eur J Cancer* 34(4):449–450
- Thomas DB, Gao DL, Ray RM et al (2002) Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst* 94(19):1445–1457
- Vainio H, Bianchini F (2002) IARC Handbooks of Cancer Prevention. Breast cancer screening, vol 7. IARC Press, Lyon
- van Schoor G, Moss SM, Otten JD, Donders R, Paap E, den Heeten GJ, Holland R, Broeders MJ, Verbeek AL (2010) Effective biennial mammographic screening in women aged 40–49. *Eur J Cancer* 46(18):3137–3140



Früherkennung des Zervixkarzinoms

Lena Gabriel und Erich-Franz Solomayer

29.1 Einleitung – 376

29.1.1 Inzidenz und Mortalität – 376

29.1.2 Ätiologie – 376

29.2 Prävention – 376

29.3 Früherkennung – 377

29.3.1 Zytologie – 377

29.3.2 Kolposkopie – 378

29.3.3 Dysplasie – 380

29.3.4 HPV-Nachweis bei der Früherkennung – 380

29.4 Fazit Früherkennung – 381

Literatur – 381

29.1 Einleitung

Die Früherkennungsuntersuchungen an der Cervix uteri dienen der Identifizierung von Präkanzerosen und Karzinomen.

29.1.1 Inzidenz und Mortalität

Die Inzidenz des Zervixkarzinoms zeigte von Anfang der 1970er bis Mitte der 1980er Jahre mit Einführung der gesetzlichen Krebsfrüherkennung (1971) einen deutlich rückläufigen Trend. Für das Jahr 2014 geben die Daten des Robert-Koch-Instituts eine Inzidenz von 4540 Fällen an sowie eine Mortalität von 1506. Somit ist im Vergleich zu 2002 die Inzidenz ($n=6500$ zu 4540) weiter deutlich und die Zahl der Sterbefälle ($n=1700$ zu 1506) beim Zervixkarzinom vergleichsweise gering gesunken (Leitlinienprogramm Onkologie 2014; RKI). Im Vergleich zum Zervixkarzinom ist die Inzidenz der zervikalen Präkanzerosen um das 50- bis 100-Fache höher und dürfte in Deutschland für die schwergradige zervikale Dysplasie bei ca. einem Prozent liegen. Die Diagnose der Dysplasie wird am häufigsten bei Frauen im Alter zwischen 25 und 35 Jahren gestellt. Das Alter bei der Erstdiagnose des Zervixkarzinoms beträgt im Mittel 53 Jahren, bei In-situ-Karzinomen im Mittel 33 Jahre (Leitlinienprogramm Onkologie 2014; RKI).

29.1.2 Ätiologie

Ätiologisch ist für die Krebsentstehung eine Infektion mit humanen Hochrisikopapillomaviren (HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 45, 51 und 56) gesichert. Kofaktoren der Tumorentstehung sind Langzeiteinnahme von oralen Kontrazeptiva, Zahl der Geburten, erworbene Immunschwäche und auch genetische Faktoren, die eine Elimination der HPV-Infektion durch das Immunsystem verhindern. Als weitere Tumorpromotoren werden das

Rauchen und andere Genitalinfektionen diskutiert (Beckmann 2004; Leitlinienprogramm Onkologie 2014; Waggoner 2003). Die Karzinogenese ist also multifaktoriell.

29.2 Prävention

Eine primäre Prävention des Zervixkarzinoms kann durch eine Vermeidung einer genitalen Infektion mit humanen Papillomaviren geschehen (sexuelle Abstinenz, Benutzung von Kondomen, präventive Impfung). Eine gute sekundäre Prävention kann durch die Krebsfrüherkennungsuntersuchung und rechtzeitige Diagnose mit Therapie von Präkanzerosen erreicht werden.

➤ Mit der Zulassung von Gardasil® und Cervarix® ist ein entscheidender Schritt für eine primäre Prävention getan.

Gardasil® ist ein quadrivalenter rekombinanter HPV-Impfstoff, der Antigene der 4 HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 enthält. Der Impfstoff ist zur Prävention von Gebärmutterhalskrebs und dessen Vorstufen, die mit dem HPV-Typen 16 und 18 assoziiert sind, im Oktober 2006 von der EMEA (European Medicines Agency) zugelassen. Cervarix® ist ein bivalenter HPV-Impfstoff gegen die Typen 16 und 18 und ist ebenfalls von der EMEA im Juli 2007 zugelassen worden. Gardasil® 9, ein nonavalenter HPV-Impfstoff, ist seit April 2016 zugelassen und dient der Prävention von Erkrankungen, die mit den HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58 assoziiert sind.

Ein erhöhtes Auftreten von schweren Impfkomplicationen oder Impfschäden konnte bislang nicht dokumentiert werden. Das Sicherheitsprofil der Vakzine zeigt nach über 10 Jahren Anwendung sehr gute Ergebnisse. Bei hoher Durchimpfungsrate wurde in einigen Ländern schon ein signifikanter Rückgang von Genitalwarzen (>90 %) und eine langsame Reduktion von intraepithelialen Neoplasien bei jungen Frauen registriert (Leitlinienprogramm Onkologie 2014).

Ob mit der Impfung die Inzidenz des Zervixkarzinoms gesenkt werden kann, bleibt noch abzuwarten (Koutsky et al. 2002; Schiffman und Kjaer 2003; Soost 1990). Es besteht aber die Erwartung, dass die Implementierung der HPV-Impfung die Inzidenz- und Mortalitätsraten zukünftig weiter sinken lassen wird. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt, Mädchen vorrangig im Alter von 9 bis 14 Jahren zu impfen. Die Impfung ersetzt die Früherkennung jedoch nicht, da sie nur vor den häufigsten Hochrisiko-HPV-Viren schützt (Leitlinienprogramm Onkologie 2014; RKI).

29.3 Früherkennung

Für die Früherkennungsuntersuchung eignet sich das Zervixkarzinom besonders gut. Bei langer präklinischer Phase können Präkanzerosen des invasiven Zervixkarzinoms erkannt und behandelt werden. Dies setzt jedoch eine regelmäßige und zahlreiche Teilnahme am Krebsfrüherkennungsprogramm, insbesondere für Frauen mit anamnestischer Risikokonstellation, voraus (Beckmann et al. 2000).

Intraepitheliale zervikale Neoplasien sind Präkanzerosen des Zervixkarzinoms. Sie sind, wie auch das Karzinom, von physiologischen Umbauprozessen und gutartigen Veränderungen abzugrenzen. Über 90 % der prämaligen Epithelveränderungen der Cervix uteri entstehen an der Grenze zwischen originärem Platten- und Zylinderepithel, der sog. Transformationszone. Dieser Übergangsbereich liegt bei Adoleszenten zu Beginn der Geschlechtsreife unterschiedlich weit auf der Ektozervix und ist somit der Inspektion gut zugänglich. Präkanzerosen werden durch zytologische, kolposkopische und v. a. histologische Befunde klassifiziert (Kosiłny et al. 2001; Mehlhorn et al. 2004, 2010).

Das gesetzliche Früherkennungsprogramm bietet Frauen ab 20 Jahren die Möglichkeit eines jährlichen zytologischen Abstriches vom Gebärmutterhals (PAP-Abstrich), ab dem Alter von 35 Jahren besteht die Option, alle

drei Jahre einen mit HPV-Testung kombinierten PAP-Abstrich durchzuführen (Leitlinienprogramm Onkologie 2017, 2014; RKI).

29.3.1 Zytologie

Die zytologische Untersuchung der Cervix uteri wurde in Deutschland in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts eingeführt. Die Grundlage hierfür war die weltberühmte Monografie „Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear“, die 1943 von dem Zytologen und Anatom George N. Papanicolaou und dem Gynäkologen Herbert F. Traut veröffentlicht wurde (Papanicolaou 1958).

Die Entnahme des Zellmaterials von der Zervix ist in der Regel mit Hilfe von Watteträger oder Holz- bzw. Plastikspatel (Szalay-Spatel) von der Portiooberfläche und einer Bürste (Cytobrush, Cervixbrush) (Zervikalkanal) zu entnehmen. Vergleichbare Instrumente für die simultane Entnahme sind zuverlässig. Das gewonnene Material wird auf einen Objektträger ausgestrichen und sofort fixiert (z. B. mit 96 %igem Äthyl-/80 %igem Isopropylalkohol). Das zelluläre Material darf nicht an der Luft trocknen.

Durch ein Lichtmikroskop können Basalzellen, Parabasalzellen, Intermediärzellen, Superficialzellen, Zylinderepithelzellen und metaplastische Zellen identifiziert und beurteilt werden. Auch Begleitinfektionen, wie zum Beispiel eine Pilzinfektion oder eine bakterielle Besiedlung der Zellen können gesehen werden. Bei vorliegender Präkanzerose werden reife, mittelreife und/oder unreife Dysplasiezellen identifiziert. Für die zytologische Befundung im deutschsprachigen Raum wird üblicherweise die Münchner Nomenklatur III verwendet (Kosiłny et al. 2001; Soost 1990) (s. ■ Abb. 29.1). Das internationale Klassifikationssystem der Zytologie ist die Bethesda-Klassifikation. Für die Beurteilung der Vorläuferstadien wurde der Begriff der squamösen intraepithelialen Läsion (SIL) geprägt, wobei nur zwischen Low-grade- und High-grade-SIL unterschieden wird (Soost 1990).

Gruppe	Definition	Korrelat im Bethesda System
0	Unzureichendes Material → Abstrichwiederholung	Unsatisfactory for evaluation
I	Unauffällige und unverdächtige Befunde → Abstrich im Vorsorgeintervall	NILM
II-a	Unauffällige Befunde bei auffälliger Anamnese → ggf. zytologische Kontrolle wegen auffälliger Anamnese (zytologischer/histologischer/kolposkopischer/klinischer Befund)	NILM
II	Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert	
II-p	Plattenepithelzellen mit geringergradigen Kernveränderungen als bei CIN 1, auch mit kollozytarem Zytoplasma/Parakeratose → ggf. zytologische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund (evtl. nach Entzündungsbehandlung und/oder hormoneller Aufhellung; in besonderen Fällen additive Methoden und/oder Kolposkopie)	ASC-US
II-g	Zervikale Drüsenzellen mit Anomalien, die über das Spektrum reaktiver Veränderungen hinausreichen → ggf. zytologische Kontrolle in Abhängigkeit von Anamnese und klinischem Befund (evtl. nach Entzündungsbehandlung; in besonderen Fällen additive Methoden und/oder Kolposkopie)	AGC endocervical NOS
II-e	Endometriumzellen bei Frauen > 40. Lebensjahr in der zweiten Zyklushälfte → Klinische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund	Endometrial cells
III	Unklare bzw. zweifelhafte Befunde	
III-p	CIN 2/CIN 3/Plattenepithelkarzinom nicht auszuschließen → Differentialkolposkopie, ggf. additive Methoden, evtl. kurzfristige zytologische Kontrolle nach Entzündungsbehandlung und/oder hormoneller Aufhellung	ASC-H
III-g	Ausgeprägte Atypien des Drüsenepithels, Adenocarcinoma in situ/invasives Adenokarzinom nicht auszuschließen → Differentialkolposkopie, ggf. additive Methoden	AGC endocervical favor neoplastic
III-e	Abnorme endometriale Zellen (insbesondere postmenopausal) → Weiterführende klinische Diagnostik, ggf. mit histologischer Klärung	AGC endometrial
III-x	Zweifelhafte Drüsenzellen ungewissen Ursprungs → Weiterführende Diagnostik (zum Beispiel fraktionierte Abrasio; ggf. additive Methoden/Differentialkolposkopie)	AGC favor neoplastic
IIID	Dysplasiebefunde mit größerer Regressionsneigung	
IIID1	Zellbild einer leichten Dysplasie analog CIN 1 → Zytologische Kontrolle in sechs Monaten, bei Persistenz > ein Jahr: ggf. additive Methoden/Differentialkolposkopie	LSIL
IIID2	Zellbild einer mäßigen Dysplasie analog CIN 2 → Zytologische Kontrolle in drei Monaten, bei Persistenz > sechs Monate: Differentialkolposkopie, ggf. additive Methoden	HSIL
IV	Unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms → Differentialkolposkopie und Therapie	
IVa-p	Zellbild einer schweren Dysplasie/eines Carcinoma in situ analog CIN 3	HSIL
IVa-g	Zellbild eines Adenocarcinoma in situ	AIS
IVb-p	Zellbild einer CIN 3, Invasion nicht auszuschließen	HSIL with features suspicious for invasion
IVb-g	Zellbild eines Adenocarcinoma in situ, Invasion nicht auszuschließen	AIS with features suspicious for invasion
V	Malignome → Weiterführende Diagnostik mit Histologie und Therapie	
V-p	Plattenepithelkarzinom	Squamous cell carcinoma
V-g	Endozervikales Adenokarzinom	Endocervical adenocarcinoma
V-e	Endometriales Adenokarzinom	Endometrial adenocarcinoma
V-x	Andere Malignome, auch unklaren Ursprungs	Other malignant neoplasms

■ Abb. 29.1 Münchner Nomenklatur (Grieser et al. 2013)

29.3.2 Kolposkopie

Die Kolposkopie ist ein Standardverfahren in der differenzialdiagnostischen Abklärung zervikaler Neoplasien. Ziel der Kolposkopie ist es, den Gebärmutterhals komplett sichtbar zu machen, um ihn allseits ausreichend beurteilen zu können. Insbesondere muss die Transformationszone komplett eingesehen

werden, um eine vollständige kolposkopische Beurteilung zu gewährleisten (s. ■ Abb. 29.2).

Tipp

Während der Untersuchung sollte eine Befunddokumentation per Fotokolposkop erfolgen.

Grund-sätzliches		- adäquat/inadäquat: Begründung: z. B.: Entzündung, Blutung, Narben - Zylinder-Plattenepithel-Grenze (ZPG): vollständig/teilweise/nicht einsehbar - Transformationszone (Typ 1, 2, 3)
Normale Befunde		- Originäres Plattenepithel - reif - atroph - Zylinderepithel - Ektopie - Metaplastisches Plattenepithel - Ovula Nabothii - Drüsenausführungsgänge - Deziduose in der Schwangerschaft
Abnorme Befunde	Grundsätzliches	- Lokalisation der Läsion: - innerhalb oder außerhalb der TZ - Größe der Läsion: - Anzahl der betroffenen Quadranten - Prozent der Zervix
	Grad 1 „minor changes“	- zartes essigweißes Epithel - zartes Mosaik, zarte Punktierung
	Grad 2 „major changes“	- intensiv essigweißes Epithel - grobes Mosaik, grobe Punktierung - prominente Drüsenausführungsgänge - scharfe Grenzen - „inner border sign“, „ridge sign“ - rasche Essigsäurewirkung
	nicht spezifisch	- Leukoplakie (Keratose, Hyperkeratose) - Erosion - Lugol'sche Probe (Schiller-Test)
Verdacht auf Invasion		- Atypische Gefäße - Zusätzliche Befunde: auf Berührung blutende Gefäße, unregelmäßige Oberfläche, exophytische Läsion, Nekrose, Ulkus, Tumor
Verschiedene Befunde		- kongenitale Transformationszone (KTZ), kongenitale Anomalie - Kondylome (Papillome) - Endometriose - Polypen (ektozervikal, endozervikal) - Entzündung - Stenose - postoperative Veränderung (vernarbte Portio, Scheidenblindsack)

■ **Abb. 29.2** Kolposkopische Nomenklatur der Zervix uteri (IFCPC 2011). (Girardi F et al.: Neue kolposkopische IFCPC-Nomenklatur der Cervix uteri (Rio de Janeiro 2011), Frauenarzt, 2012, Nr. 11)

Für die Differenzialkolposkopie kommen verschiedene Lösungen und Tinkturen zur Anwendung: Essiglösung (3–5 %ig) und Schiller-Jodlösung (3 %ig). Der Gebärmutterhals wird mit der Essiglösung betupft. Die Essiglösung sollte mindestens 1–2 min unter kolposkopischer Beobachtung des Gebärmutterhalses einwirken. Wichtig ist

insbesondere, ob sich die Veränderungen nur auf dem Gebärmutterhals befinden oder sich in den Gebärmutterhalskanal erstrecken. Die Durchführung der Schiller-Jodprobe im Bereich der Cervix uteri zeigt das Ausmaß der ektozervikalen Läsion entsprechend des unterschiedlichen Glykogengehaltes. Die Jodlösung reichert sich in glykogenhaltigem

Gewebe an. Dysplastisches Plattenepithel und Drüsenepithelien enthalten wenig Glykogen, sodass diese Areale jodnegativ erscheinen. Abschließend werden bei der kolposkopischen Untersuchung Vagina und Vulva beurteilt, um mögliche Veränderungen in diesem Bereich festzustellen.

➤ **Um eine Diagnose zu sichern, ist bei auffälligen Befunden eine Biopsie mit einer kleinen Zange notwendig.**

Die Blutstillung kann mit Polikresulenkonzentrat (leicht ätzende Wirkung) oder mit 15 %iger Eisen-III-Chlorid-Lösung erfolgen. Bei stärkeren Blutungen empfiehlt sich auch eine Tamponade. Das entnommene Gewebe wird zur weiteren histopathologischen Untersuchung gegeben.

Die Majorität aller invasiven Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome (80 %), gefolgt von den Adenokarzinomen (5–15 %). Andere Tumortypen sind selten. Prognostisch ungünstige Tumortypen sind neuroendokrine (groß- oder kleinzellig), klarzelligen bzw. serös-papilläre Karzinome. Aufgrund notwendiger Therapiemodifikationen ist auf den Nachweis eines neuroendokrinen (groß- oder kleinzellig), klarzelligen bzw. serös-papillären Typs zu achten. Die Tumortypisierung erfolgt nach der WHO-Klassifikation, die Stadieneinteilung nach der pTNM-Klassifikation mit zusätzlicher Angabe des FIGO-Stadiums (Beckmann 2004; Beckmann und Mallmann 2009; Leitlinienprogramm Onkologie 2014; RKI).

29.3.3 Dysplasie

Die Definition der Dysplasie (syn. „cervical intraepithelial neoplasia“ [zervikale intraepitheliale Neoplasie], CIN) beinhaltet zelluläre Atypien des (Platten-)Epithels mit Störung des geweblichen Aufbaus, die als Präkanzerose bzw. präkanzeröse Läsionen bezeichnet werden (Beckmann 2004; Leitlinienprogramm Onkologie 2014) (■ Tab. 29.1).

Aufgrund des fehlenden klinisch relevanten Unterschieds im biologischen Verhalten der hochgradigen Dysplasie und des Carcinoma in situ werden diese unter CIN III subsumiert. Teilweise sind CIN-Läsionen mit einem Adenocarcinoma in situ der Endozervix (AIS) vergesellschaftet.

■ **Tab. 29.1** Schweregradeinteilung der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) nach Richart 1973

Grad	Kennzeichen
CIN I	Geringgradige Dysplasie
CIN II	Mäßiggradige Dysplasie
CIN III	Hochgradige Dysplasie und Carcinoma in situ (CIS)

29.3.4 HPV-Nachweis bei der Früherkennung

Die Diagnostik einer HPV-Infektion mittels PCR oder Hybrid-capture-II-Assay (HCII-Assay) hat in den letzten Jahren die Möglichkeit eröffnet, Patientinnen mit persistierenden HPV-Infektionen zu detektieren. Der Nachweis von High-risk- (HR)-HPV (Typ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68) zur Erkennung von schwergradigen Präkanzerosen oder Zervixkarzinomen ist sensibler als die Zytologie, hat aber, v. a. bei jungen Frauen, eine geringere Spezifität. Deshalb hat derzeit die HPV-Testung im Screening auf Vorstufen des Zervixkarzinoms noch keinen festen Stellenwert (Kosielny et al. 2001; Kreienberg 2004; Mehlhorn et al. 2004).

Der Häufigkeitssgipfel der HPV-Infektion liegt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Insgesamt besteht eine sehr hohe Spontanheilungsrate von 80–90 % über einen Zeitraum von ca. 12–18 Monaten (Ho et al. 1998; Mehlhorn et al. 2004; Schiffman und Kjaer 2003).

➤ **Bei Persistenz der Infektion entwickelt sich in 3–6 % der Fälle nach einem Intervall von 15 Jahren ein Karzinom.**

Für die Entwicklung eines Karzinoms der Cervix uteri spielen jedoch noch andere Faktoren eine bedeutende Rolle (s. ► Abschn. 29.1). Bei negativem HR-HPV-Nachweis liegt nur sehr selten eine schwergradige Krebsvorstufe oder ein Karzinom vor. Der positive HR-HPV-Nachweis zeigt die Persistenz oder ein Rezidiv nach Therapie einer schwergradigen Präkanzerose zuverlässiger an als die zytologische Untersuchung. 99,7 % der Zervixkarzinome enthalten HPV-DNA (Kosielyny et al. 2001; S2k-Leitlinie DGGG 2008).

HPV-Nachweissysteme:

- PCR-basierter Nachweis mit GP5+/6+ oder/und MY09/11-Primer
- Hybrid-capture-System (HCII)

Empfohlener Einsatz der HPV-Testung (Beckmann 2004; S2k-Leitlinie DGGG 2008):

- Nachbeobachtung bzw. Nachsorge bei Zustand nach CIN III oder Zervixkarzinom
- Rezidivierend leicht auffällige Befunde (PAP IIID)
- Unklare zytologische Befunde (sog. PAP IIw/k, PAP III)
- Immunsupprimierte Patientinnen (z. B. HIV-Infektion)

29.4 Fazit Früherkennung

Eine endgültige Diagnose und Therapiefestlegung sind erst möglich, wenn die Ergebnisse der Krebsfrüherkennungsuntersuchung (Abstrich, ggf. HPV-Diagnostik), der Kolposkopie und der Pathologie vorliegen.

Literatur

Beckmann MW, Werner Y, Renner SP, Fasching PA, Jap D, Kuschel B (2000) Krebsfrüherkennung in der Frauenärztlichen Praxis – aktuelle Aspekte der wissenschaftlichen Diskussion. *Gynäkologe* 33:474–482

- Beckmann MW (2004) S2-Leitlinien Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. Zuckschwerdt, Darmstadt
- Beckmann MW, Mehlhorn G, Thiel F, Breuel C, Fasching PA, Ackermann S (2004) Therapiefortschritte beim primären Zervixkarzinom. *Deutsches Ärzteblatt* 102(14):A979–A986
- Beckmann MW, Link M, Lux MP, Fasching PA, Ackermann S (2005) Krebsfrüherkennung bei Frauen. *Gynäkologe* 38:349–363
- Beckmann MW, Mallmann P (2009) Uterus Commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO): Interdisciplinary S2k guideline on the diagnosis and treatment of cervical carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 135(9):1197–1206
- Grieser H et al (2013) Münchner Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix ab 1. Juli 2014. *Frauenarzt* 54(11.3):1042–1048
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD (1998) Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 338:423–428
- Kosielyny A, Scheungraber C, Kühne-Heid R, Schneider A (2001) Früherkennungsuntersuchung an der Cervix uteri. *Geburtsh Frauenheilkd* 61:R53–R68
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al (2002) A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 347:1645–1651
- Kreienberg R (2004) Stellungnahme zur Früherkennung der Karzinome der Zervix, Endometrium, Vulva und Vagina, Leitlinienregister Nr. 032/040. ► <http://www.uniduesseldorf.de/WWW/AWMF>. Gesehen 06/2005
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.0, 2017, AWMF Registernummer: 015/ 027OL, ► <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom-praevention/>
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0, 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL, ► <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, (Stand: TT.MM.JJJJ)
- Mehlhorn G, Beckmann MW, Ackermann S (2004) Praktische Kolposkopie der Cervix uteri. *Geburtsh Frauenheilkd* 64:R261–R284
- Mehlhorn G, Koch MC, Reissmann C, Thiel FC, Beckmann MW (2010) Kolposkopie: cervikale

- intraepitheliale Neoplasie (CIN-Befunde). Gynäkol Prax 34:675
- Papanicolaou GN (1958) Historical development of cytology as a tool in clinical medicine and in cancer research. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 14:249–254
- RKI. Krebs in Deutschland 2013/14. ► https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c53_gebaermutterhals.pdf;jsessionid=C189DC8A2CF46C2116D8F0F03A7A7630.1_cid290?__blob=publicationFile
- Schiffman M, Kjaer SK (2003) Chapter 2: natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 56:14–19
- S2k-Leitlinie (DGGG 2008) Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitales
- Soost HJ (1990) Münchener Nomenklatur II – Befundwiedergabe in der gynäkologischen Zyto-diagnostik. *Gynäkol Prax* 14:433–438
- Waggoner SE (2003) Cervical cancer. *Lancet* 361:2217–2225

Therapie in der gynäkologischen Onkologie

Inhaltsverzeichnis

- Kapitel 30** **Maligne Tumoren der Mamma – 385**
*Kristina Ernst, Visnja Fink, Jens Huober, Inga Bekes,
Elena Leinert, Brigitte Rack und Wolfgang Janni*
- Kapitel 31** **Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms – 405**
Marie Tzschaschel und Jens Huober
- Kapitel 32** **Mammakarzinomrezidiv und
metastasiertes Mammakarzinom – 421**
*Eva J. Kantelhardt, Martina Vetter
und Hans-Georg Strauß*
- Kapitel 33** **Maligne Tumoren des Ovars – 439**
Barbara Schmalfeldt
- Kapitel 34** **Endometriumkarzinom – 455**
M. Eichbaum
- Kapitel 35** **Zervixkarzinom – 467**
Lena Gabriel und Erich-Franz Solomayer
- Kapitel 36** **Vulvakarzinom – 477**
Peer Hantschmann
- Kapitel 37** **Komplementärmedizinische Maßnahmen
in der gynäkologischen Onkologie – 489**
Hartmut Henß

Maligne Tumoren der Mamma

Kristina Ernst, Visnja Fink, Jens Huober, Inga Bekes, Elena Leinert, Brigitte Rack und Wolfgang Janni

30.1 Diagnostik vor der Therapie – 386

- 30.1.1 Klinische Tastuntersuchung – 386
- 30.1.2 Mammografie – 387
- 30.1.3 Mammasonografie – 388
- 30.1.4 Tomosynthese – 388
- 30.1.5 Magnetresonanztomografie – 389
- 30.1.6 Stadieneinteilung – 389
- 30.1.7 Prognostische und prädiktive Faktoren – 391
- 30.1.8 Duktales Carcinoma in situ (DCIS) – 395

30.2 Operation – 396

- 30.2.1 Entwicklung und Zielsetzung der operativen Behandlung beim primären Mammakarzinom – 396
- 30.2.2 Brust\erhaltende Therapie (BET) – 397
- 30.2.3 Mastektomie – 398
- 30.2.4 Onkoplastische Operationen – 398
- 30.2.5 Axilläres Staging – 399

Literatur – 401

30.1 Diagnostik vor der Therapie

Bei Diagnose eines Mammakarzinoms gibt es mehrere klinische Befunde, neben der Stanzbiopsie und der Immunhistochemie, die erhoben werden sollten. Am Anfang der diagnostischen Kette steht die Inspektion und Palpation der Brust.

Inspektorisch können bereits erste Veränderungen auffallen. Diese Auffälligkeiten können sein:

- Einziehungen der Haut oder der Mamille
- Orangenhaut (Peau d'orange)
- Nicht heilende Wunden
- Größenunterschiede beider Mammae
- Sichtbare Knoten
- Hautrötung

Mit der Selbstuntersuchung der eigenen Brust und dem Entdecken eines Knotens in der Brust können allein durch die Methode bedingt vielfach erst fortgeschrittene Tumorstadien des Mammakarzinoms festgestellt werden. Junkermann weist in ► Kap. 28 („Früherkennung des Mammakarzinoms“) ausdrücklich darauf hin. Neben der Beherrschung der Methode der Selbstuntersuchung lässt vielfach auch die Motivation, sich regelmäßig selbst zu untersuchen, nach.

Die Sensitivität der klinischen Untersuchung allein ist mit 54 % gering (Barton et al. 1999). Die Spezifität ist dagegen mit 94 % nach Angaben der gleichen Arbeitsgruppe hoch. Eine andere Arbeitsgruppe um Sener et al. (1999) fand eine starke Abhängigkeit des Stellenwertes der klinischen Untersuchung vom Alter der Patientin. Gerade jüngere Frauen mit dichtem Drüsenkörper profitieren von der klinischen Untersuchung. Bei 609 Frauen wurden bei 184 Patientinnen unter 50 Jahren 29 % der Karzinome ausschließlich mammografisch erkannt und 26 % durch die alleinige klinische Untersuchung.

Auch eine Palpation durch eine medizinische Fachkraft ist alleine nicht aussagekräftig genug. Es sollte eine bildgebende Diagnostik

in jedem Fall hinzugezogen werden. Diese beinhalten Mammografie und Mammasonografie. In speziellen Fällen kann ein MRT oder eine Tomosynthese weitere Informationen liefern.

! Die Palpation darf niemals als Ersatz für Mammografie und Mammasonografie, sondern immer nur als Ergänzung angesehen werden.

30.1.1 Klinische Tastuntersuchung

Die manuelle Selbstuntersuchung der Brust erfolgt im Stehen. Bei der Untersuchung wird das Drüsengewebe gegen das darunterliegende und umgebende Gewebe verschoben und ertastet. Die beiden Brüste werden nach einem festgelegten Untersuchungsplan (■ Abb. 30.1) systematisch und miteinander vergleichend untersucht. Generell ist es ratsam einmal im Monat eine Selbstuntersuchung der Brust durchzuführen. Bei prämenopausalen Frauen eignet sich der 7.–14. Zyklustag.

Die Palpation der Mammae durch den Arzt (■ Abb. 30.2) erfolgt ebenfalls im Stehen und ergänzend im Liegen. Bei der Untersuchung wird das Drüsengewebe gegen das darunterliegende und umgebende Gewebe verschoben und ertastet. Die beiden Mammae werden beiderseits systematisch und vergleichend untersucht.

Die erhobenen Befunde werden danach auf einem klinischen Befundbogen festgehalten:

- Lokalisation verdächtiger Befunde in den 4 Quadranten der weiblichen Brust
- Abhebbarkeit der Mamille
- Verschieblichkeit des Drüsenkörpers gegenüber der Haut und der Thoraxwand
- Einziehungen der Haut und Verhärtungen durch Tumordinfiltration bedingt
- Ausschluss einer pathologischen Sekretion durch die Mamille
- Untersuchung der Lymphabflusswege



■ **Abb. 30.1** Selbstuntersuchung der Brüste. (Aus Fuchs et al. 2004/2005, mit freundlicher Genehmigung)

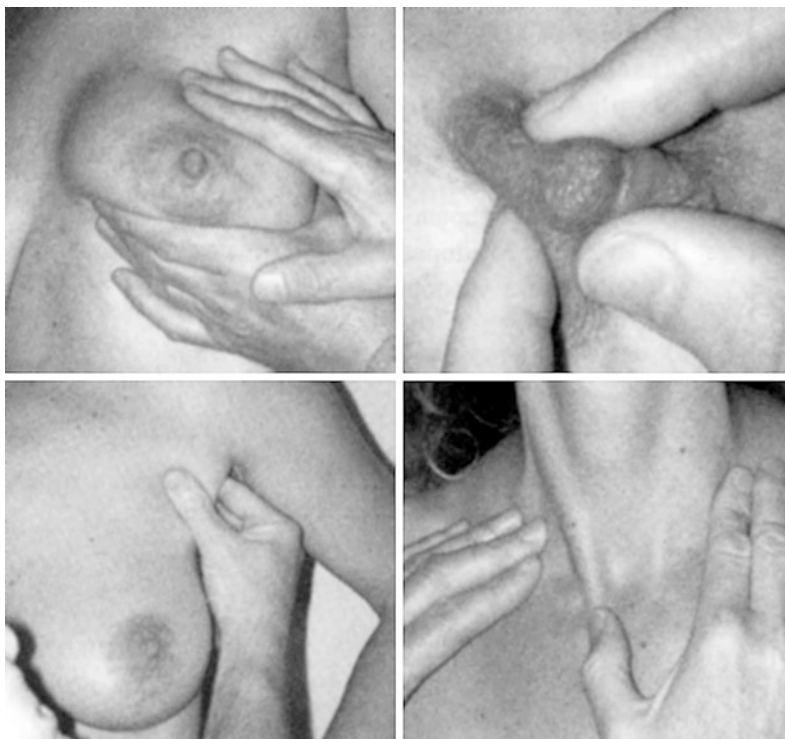
30.1.2 Mammografie

In Deutschland wurde 2002 die Durchführung eines Mammografiescreenings (Teilnahme zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr alle 2 Jahre) implementiert. Ziel dieses Screenings ist es, Brustkrebs und dessen Vorstufen frühzeitig zu entdecken und somit in frühen Stadien zu therapieren, um somit die Mortalität zu reduzieren. Evaluationsbericht Kooperationsgemeinschaft Mammographie. Junkermann weist in ► Kap. 28 („Früherkennung des Mammakarzinoms“) ausdrücklich darauf hin. Die Mammografie ist Mittel der Wahl zur Erkennung von Mammakarzinomen und Beurteilung des Tumorstadiums.

Vorteil der Mammografie ist, dass Befunde gut reproduzierbar sind, da dies eine statische

Untersuchung ist. Zudem ist dies die einzige suffiziente Methode zur Beurteilung von Mikrokalk, hinter dem sich neben harmlosen Veränderungen auch Brustkrebs-Vorstufen und das DCIS/LCIS verbergen können. Gerade auffällige Kalkareale, die sonografisch nicht detektierbar sind, können mittels einer mammographisch gesteuerten, stereotaktischen Biopsie abgeklärt werden.

Nachteilig ist, dass dies eine Untersuchung mit Röntgenstrahlung ist und somit eine, wenn auch dezente Strahlenbelastung mit sich bringt. Vor allem Frauen mit dichten Drüsengewebe haben hier einen Nachteil da die Beurteilbarkeit reduziert, die Strahlenbelastung höher und die Untersuchung unangenehmer ist.



■ **Abb. 30.2** Ärztliche Palpation der Mammæ, der Axillen und der Supraklavikulargruben. (Aus Fuchs et al. 2004/2005, mit freundlicher Genehmigung)

30.1.3 Mammasonografie

Die Mammasonografie ist nicht Teil der regulären Früherkennung. Zur weiteren Abklärung eines auffälligen Befundes in der Mammografie ist die Mammasonografie jedoch obligat. Gerade bei Frauen mit sehr dichtem Drüsengewebe kann eine zielgerichtete Sonografie mehr Aussage bringen als eine Mammografie. Zudem besteht die Möglichkeit der Bewertung des Lymphknotenstatus axillär sowie sonografisch sichtbare Befunde mittels einer sonografischen Stanzbiopsie zielgerichtet und nebenwirkungsarm zu biopsieren.

Vorteile der Mammasonografie sind, dass es recht universell verfügbar ist, eine zielgerichtete Stanzbiopsie durchgeführt werden kann und keine Strahlenbelastung vorliegt.

Nachteile sind, dass eine Sonografie sehr untersucherabhängig ist und somit schlechter reproduzierbar ist wie eine Mammografie.

Zudem ist eine Sonografie nicht geeignet Mikrokalk zu diagnostizieren, daher ist eine Mammasonografie ergänzend zur Mammografie einzusetzen.

30.1.4 Tomosynthese

Die Tomosynthese ist eine Art 3-dimensionale Mammografie. Durch die 3-dimensionale Darstellung können eventuelle Überlagerungseffekte erkannt und die Rate der falsch-positiven Befunde der Mammografie ggf. reduziert werden. Auch diese Untersuchungsmethode ist derzeit nur ergänzend einzusetzen, somit liegt der Vorteil der Tomosynthese in der Möglichkeit der Reduktion unnötiger Biopsien durch die nicht invasive Abklärung von ggf. falsch positiven Mammografiebefunden. Nachteil hier ist jedoch, dass erneut eine Strahlenbelastung vorliegt.

30.1.5 Magnetresonanztomografie

Das MRT ist eine weitere Option zur Mammadiagnostik, welche in speziellen Fällen zum Einsatz gebracht werden kann. Im Rahmen der normalen Früherkennung ist der routinemäßige Einsatz eines MRT nicht zu empfehlen und stellt eine Überdiagnostik dar. In speziellen Situationen ist jedoch ein MRT Mamma indiziert und kann zur weiteren Therapieentscheidung relevante Informationen liefern:

- V. a. Mammakarzinomrezidiv (welches weder durch Mammografie noch Sonografie ausreichend beurteilt werden kann)
- V. a. Multizentrität zur genauen Beurteilung der Tumorausdehnung

und auch ggf. des Quadranten-überschreitenden Wachstums

- V. a. okkultes Mammakarzinom/CUP (cancer of unknown primary)
- V. a. Mammakarzinom nach Mastektomie und Implantatrekonstruktion (welches weder durch Mammografie noch Sonografie ausreichend beurteilt werden kann)

■ Tab. 30.1 gibt eine Übersicht über die diagnostischen Möglichkeiten.

30.1.6 Stadieneinteilung

Die klinische und pathologische Stadieneinteilung zeigen ■ Tab. 30.2 und ■ Tab. 30.3.

■ Tab. 30.1 Übersicht der apparativen diagnostischen Möglichkeiten

Verfahren	Indikationen	Vorteile	Nachteile
Mammografie	– Screening/Vorsorge – Bei klinischem Verdacht – Nachsorge	– Echte Früherkennung – Treffsicherheit ca. 77 % – Einfach durchführbar – Detektion von Mikrokalk/Präkanzerosen	– Interpretation schwierige, v. a. bei dichtem Drüsengewebe – Zyklusabhängig – Strahlenbelastung
Mammasonografie	– Additiv zur Mammografie – Differenzierung zwischen Zyste und solider Raumforderung	– Einfach durchführbar – Kostengünstig	- Nicht nachweisbar: – Tumoren von <5 mm – Präkanzerosen – Mikrokalk
Tomosynthese	– Additiv bei mammografisch unklarem Befund ohne sonografisches Korrelat	– Einfach durchführbar – Keine Kostenübernahme notwendig	– Strahlenbelastung – Schwierig bei dichtem Drüsengewebe
MRT	– Additiv zur Mammografie – Differenzierung zwischen Narbe und Karzinom – BRCA-1/2-Mutationsträgerinnen – Sonderformen wie CUP, Sarkome – M. Paget bei fehlendem Nachweis in Mammografie und Ultraschall	– Keine Strahlenbelastung – Hohe Sensibilität/Spezifität	– Kostenintensiv – Kostenübernahme notwendig – Zyklusabhängig – Nicht universell verfügbar

Tab. 30.2 Klinische und pathologische Stadieneinteilung des Mammakarzinoms. (Nach Wittekind und Meyer 2010)

Primärtumor	Klinisch TNM	Pathologisch pTNM
Primärtumor kann nicht beurteilt werden	cTX	pTX
Kein Anhalt für Primärtumor	cT0	pT0
Carcinoma in situ	cTis	pTis
Duktales Carcinoma in situ	cTis (DCIS)	pTis (DCIS)
Lobuläres Carcinoma in situ	cTis (LCIS)	pTis (LCIS)
M. Paget der Mamille	cTis (M. Paget der Mamille)	pTis (M. Paget der Mamille)
Tumor ≤2 cm	cT1	pT1
Mikroinvasion ≤0,1 cm	cT1mic	pT1mic
Tumor >0,1 cm bis 0,5 cm	cT1a	pT1a
Tumor >0,5 cm bis 1,0 cm	cT1b	pT1b
Tumor >1,0 cm bis 2,0 cm	cT1c	pT1c
Tumor >2,0 cm bis 5,0 cm	cT2	pT2
Tumor >5,0 cm	cT3	pT3
Tumor jeglicher Größe mit	cT4	pT4
Infiltration der Thoraxwand	cT4a	pT4a
Ödem, Ulzeration, Satellitenherd der Brusthaut	cT4b	pT4b
T4a und T4b	cT4c	pT4c
Inflammatorisches Karzinom	cT4d	pT4d
Regionäre Lymphknoten (LK)	Klinisch NNM	Pathologisch pNNM
Regionäre LK können nicht beurteilt werden	cNX	pNX
Keine regionären LK	cN0	–
Mobile, ipsilaterale axilläre LK	cN1	–
Fixierte, ipsilaterale axilläre LK	cN2a	–
Klinisch auffällige ipsilaterale Mammaria-interna-LK ohne axilläre LK	cN2b	–
Ipsilaterale infraklavikuläre und axilläre LK	cN3a	–
Ipsilaterale Mammaria-interna- und axilläre LK	cN3b	–
Histologisch keine regionären LK	–	pN0
Mikrometastase >0,2 mm bis 2,0 cm	–	pN1mi
Metastasen in 1–3 axillären LK und/oder klinisch unauffälligen Mammaria-interna-LK	–	pN1

(Fortsetzung)

Tab. 30.2 (Fortsetzung)

Primärtumor	Klinisch TNM	Pathologisch pTNM
In 1–3 axillären LK	–	pN1a
In klinisch unauffälligen Mammaria-interna-LK	–	pN1b
In 1–3 axillären LK und klinisch unauffälligen Mammaria-interna-LK	–	pN1c
Metastasen in 4–9 ipsilateralen axillären LK oder klinisch auffälligen Mammaria-interna-, aber ohne axilläre LK	–	pN2
In 4–9 ipsilateralen axillären LK (einer davon >2,0 cm)	–	pN2a
In klinisch auffälligen Mammaria-interna-LK ohne axilläre LK	–	pN2b
Metastasen in >10 ipsilateralen axillären LK oder infraklavikulären LK oder in klinisch auffälligen ipsilateralen Mammaria-interna-LK oder in >3 axillären LK mit mikroskopisch befallenen Mammaria-interna-LK oder in ipsilateralen supraklavikulären LK	–	pN3
In >10 ipsilateralen axillären LK oder in infraklavikulären LK	–	pN3a
In klinisch auffälligen ipsilateralen Mammaria-interna-LK oder in >3 axillären LK mit mikroskopisch befallenen Mammaria-interna-LK	–	pN3b
In ipsilateralen supraklavikulären LK	–	pN3c
Fernmetastasen		
Keine Fernmetastasen		M0
Fernmetastasen		M1

DCIS = duktales Carcinoma in situ, IHC = Immunhistochemie, LK = Lymphknoten, RT-PCR = „reverse transcription polymerase chain reaction“

30.1.7 Prognostische und prä-diktive Faktoren

- Um eine individuell-abgestimmte Therapie festlegen zu können, ist es wichtig, das Rezidiv- und Metastasierungsrisiko abschätzen zu können. Hierfür gibt es Prognosefaktoren, die mit dem Krankheitsverhalt korrelieren und z. B. durch das

Tumorstadium und die Tumorbiologie bestimmt werden.

In den letzten Jahrzehnten sind viele klinische, biochemische, molekularbiologische, pathologische und auch zytogenetische Faktoren nachgewiesen worden, die mit dem Krankheitsverlauf und dem Rezidiv- und Metastasierungsrisiko des Mammakarzinoms korrelieren.

■ **Tab. 30.3** Stadiengruppierung nach FIGO- und UICC-Kriterien. (Nach Wittekind und Meyer 2010)

	Tumorgröße nach UICC	Lymphknoten	Metastasen
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1 ^a	N0	M0
Stadium IIA	T0, T1 ^a	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1 ^a	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

^aT1 schließt T1 mic ein

Definition

Prognosefaktor - Messbarer Parameter, der mit dem krankheitsfreien Überleben oder Gesamtüberleben ohne den Einfluss einer adjuvanten Therapie korreliert (natürlicher Krankheitsverlauf).

Prädiktionsfaktor - Messbarer Parameter, der mit dem Ansprechen auf eine Therapie korreliert.

30.1.7.1 Klinisches Faktoren

Bereits 1991 konnte durch Yeh et al. ein Zusammenhang zwischen Tumorgröße und einer schlechteren Prognose nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit einer axillären Metastasierung und auch einer Fernmetastasierung mit Zunahme der Größe des Primarius steigt. Zudem wurde ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der Prognose und dem Nodalstatus entdeckt. Der Befall distaler Lymphknoten verschlechtert die Gesamtprognose.

Neben der TNM-Klassifikation werden die malignen Tumoren der Mamma durch das histologische Grading (G), den Befalls von Lymphbahnen, Blutgefäßen, der Perineuralscheiden ER und PR) und den HER-2/neu-Status unterschieden.

30.1.7.2 Ki-67

Seit der Konsensuskonferenz in St. Gallen von 2011 sind 4 weitere molekulare Klassifikationen über mRNA-Expressionsprofile dazugekommen. Dabei wurde auch der Proliferationsmarker Ki-67 zur Unterscheidung der Proliferationsrate von Mammakarzinomen hinzugenommen. Das Protein Ki-67 wird während des gesamten Zellteilungszyklus in humanen Zellen exprimiert. Da es von inaktiven Zellen nicht exprimiert wird, stellt es einen hervorragenden Marker für die Proliferationsrate eines Tumors dar. So weisen Luminal-A-Mammakarzinome z. B. eine niedrige Teilungsrate (erniedrigter Ki-67-Wert) auf und reagieren ungenügend auf die Behandlung durch Chemotherapie. Hierdurch wird die Therapieentscheidung maßgeblich beeinflusst.

In gleicher Weise sind die Luminal-A-Tumoren durch eine benignere Tumorbiologie gekennzeichnet, verbunden mit einer besseren Prognose der Erkrankung. Nach Untch et al. (2011) gilt ein immunhistochemisch gemessener Ki-67-Wert $<10\%$ als Ausdruck einer niedrigeren Proliferationsrate, die ihrerseits mit einer guten Prognose der Erkrankung verbunden ist. Die Ki-67-Bestimmung eignet sich daher, um Mammakarzinome vom Luminal-A-(Ki-67 $>10\%$) und Luminal-B-Typ unterscheiden zu können. Denkert et al. (2013) untersuchte die klinische Bedeutung von Ki-67 als prädiktiver und prognostischer Marker. Hier zeigte sich eine positive Korrelation mit der pathologischen Komplettremission. Eine negative Korrelation ergab sich für das Disease-Free-Survival und dem Hormonstatus. Sprich, je höher das Ki-67, desto besser das Ansprechen auf eine neoadjuvante Systemtherapie, desto schlechter jedoch die Prognose und das Ansprechen auf eine endokrine Therapie.

30.1.7.3 Grading

Der **histologische Differenzierungsgrad (Grading)** von Mammakarzinomen ist ein Prognoseparameter, der signifikant mit der Prognose korreliert. Je weniger differenziert ein Tumor ist, desto schlechter ist auch die Prognose (G1 = gut differenziert; G2 = mäßig differenziert, G3 = schlecht differenziert). Dies wurde bereits von Bloom und Richardson 1957 an einer großen retrospektiven Kohorte gezeigt.

30.1.7.4 Steroidhormonrezeptoren (Östrogen-/ Progesteronrezeptor)

❗ **Der Gehalt an Östrogen- und Progesteronrezeptoren in Mammakarzinomen ist der erste molekularbiologisch bestimmte Faktor mit klinischer Relevanz.**

Eine nachgewiesene endokrine Sensibilität verbessert die Prognose sowohl beim primären als auch beim metastasierten

Mammakarzinom. Hierdurch ergeben sich zahlreiche Behandlungsoptionen durch verschiedene endokrine Therapien. Somit sind Hormonrezeptoren ein prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf eine antihormonelle Therapie. Dies wurde z. B. von der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2011 in einer Metaanalyse nachgewiesen. Die EBCTCG zeigte einen deutlichen Vorteil für Hormonrezeptor-positive Mammakarzinome zugunsten der Therapie mit Tamoxifen. Die Metaanalyse umfasste 20 Studien mit ca. 21.500 Patientinnen, die entweder eine Therapie mit Tamoxifen erhielten oder nicht. Ca. die Hälfte der Patientinnen litt an einem hormonsensiblen Karzinom. Es wurden signifikante Ergebnisse zugunsten der Einnahme von Tamoxifen (über 5 Jahre) im Vergleich zu einer Gruppe ohne antihormonelle Therapie hinsichtlich Rezidiv- und Gesamtüberlebensraten gefunden. Bei Vorliegen eines Östrogenrezeptor-negativen Mammakarzinoms zeigte sich entweder nur wenig oder gar kein positiver Effekt hinsichtlich der Einnahme von Tamoxifen.

30.1.7.5 HER-2

Primäre Mammakarzinome weisen in etwa 17 % (Inwald et al. 2016) eine Überexpression von HER-2 auf. HER-2 ist ein Wachstumsfaktor und ist an der Proliferation und Differenzierung von Zellen beteiligt. Die Überexpression des HER-2-Onkogens sind mit einer schlechteren Prognose und entsprechend auch mit dem Auftreten schlechteren Prognosefaktoren assoziiert (wie z. B. höheres Grading, höheres Ki-67, Fehlen von endokriner Sensibilität etc.). Mittlerweile bietet eine Überexpression von HER-2 eine Angriffsfläche für spezielle Antikörpertherapien, die sowohl beim primären Mammakarzinom in der Neo-/Adjuvans als auch in der palliativen Situation eingesetzt werden können. Die derzeit eingesetzten Substanzen sind Trastuzumab und Pertuzumab sowohl in der kurativen als auch palliativen Situation und TDM-1 und Lapatinib ausschließlich beim metastasierten Mammakarzinom.

30.1.7.6 Zirkulierende Tumorzellen

Zirkulierende Tumorzellen im Blut (CTC – circulating tumor cells) werden derzeit in mehrere Studien sowohl beim metastasierenden als auch beim frühen Mammakarzinom hinsichtlich prognostischer und therapeutischer Relevanz untersucht. Ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen bzw. Anstieg von CTCs und einer schlechteren Prognose wurde bereits nachgewiesen (Rack et al. 2010; Jäger et al. 2013; Tzschaschel et al. 2016). Ob die zielgerichtete Therapie dieser CTCs anhand bestimmter immunhistochemischer Merkmale zu einer Verbesserung der Prognose führt ist aktuell Ziel mehrerer Studien.

30.1.7.7 Genexpressionsmarker

Auch wenn mittlerweile viele Faktoren bekannt sind, um die Prognose eines Mammakarzinoms näher einzustufen, so ist es nicht immer eindeutig möglich zu entscheiden, ob die Durchführung einer Chemotherapie sinnvoll erscheint oder nicht. Hierzu wurden spezielle Genexpressionsmarker entwickelt, die zur weiteren Differenzierung

eingesetzt werden können, ob ein hormonsensibler, HER-2-negativer Tumor ein hohes oder niedriges Rezidivrisiko mit sich bringt.

■ Tab. 30.4 zeigt eine Übersicht über die aktuell etablierten Tests.

Nachteil solcher Genexpressionsassays ist, dass keine Aussage über die Wirksamkeit einer Chemotherapie getroffen werden kann (ausgenommen Mamma-Print). Zudem handelt es sich um eine Mischung aus Genanalyse und Statistik, sodass das reale Rezidivrisiko nicht sicher vorhergesagt werden kann. Daher sollten solche Tests nur in ausgewählten Situationen angewandt werden.

Zusammenfassend lässt sich das Mammakarzinom grob in 4 Untertypen hinsichtlich Prognose und damit assoziierter Therapieempfehlung einteilen. In ■ Tab. 30.5 sind diese aufgelistet.

■ Tab. 30.5 zeigt die molekulare Klassifikation und die sich daraus ergebenden Subtypen von Mammakarzinomen sowie die therapeutischen Möglichkeiten.

Jedoch sollte bei der Wahl der Therapie nicht nur die Tumorbiologie, sondern auch die individuellen Lebensumstände und die Komorbiditäten mit in die Therapieentscheidung einbezogen werden.

■ Tab. 30.4 Übersicht über Analysemethoden zur Einschätzung der Wirksamkeit einer Therapie oder des Rezidivrisikos (AGO Mamma, 2016, Prognostische und Prädiktive Faktoren)

Analysemethode	Einsetzbar bei	Analyse von	Aussagekraft
Endopredict	HR+, Her-2, N0-1	11 Genen	Rezidivrisiko innerhalb von 10 Jahre
Mammaprint	N0-1	70 Gene	Prognose und Wirksamkeit einer Chemotherapie
MammaTyper	Alle Subtypen	4 Biomarkergenen ER, PGR, Her-2 und Ki-78	Wahl des adjuvanten Therapieverfahrens
Oncotype DX	HR+, Her-2, N0-1	21 Gene	Rezidivrisiko innerhalb von 5 Jahren
Prosigna	HR+, Her-2, N0-1	50 Genen (PAM-50-Gensignatur)	Rezidivrisiko und Tumorbiologie
IHC4	Allen Subtypen	Immunhistochemische Färbung der 4 Hauptprognosefaktoren ER, PGR, Her-2 und Ki-67	Wahl des adjuvanten Therapieverfahrens

■ **Tab. 30.5** Subtypen des Mammakarzinoms und therapeutische Optionen (Konsensuskonferenz St. Gallen 2011; mod. nach Melcher et al. 2012)

	Östrogen-rezeptor (ER)	Progesteron-rezeptor (PR)	Ki-67	HER-2/neu	Therapieoptionen		
					Chemo-therapie	Endokrine Therapie	Anti-HER2-Therapie
Luminal-A	+	+	<14 %	–	–	+	–
Luminal-B	+	+ oder –	≥14 %	–	+	+	–
	+	+ oder –	Jeder Wert	+	+	+	+
HER-2-positiv	–	–	Jeder Wert	+	+	–	+
„Basal-like“	–	–	Jeder Wert	–	+	–	–

30.1.8 Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Das duktales Carcinoma in situ (DCIS) wird heute wie ein obligater Präkursor oder eine Vorstufe des invasiven Mammarzinoms angesehen und behandelt.

- **Ohne Therapie entsteht aus einem DCIS innerhalb von 8–15 Jahren in 30–50 % der Fälle ein invasives Karzinom.**

Mit der Einführung des Mammografie-screenings stieg in Deutschland die Anzahl des duktales Carcinoma in situ stark an. Nach dem Evaluationsbericht des Mammografiescreening-Programms zwischen 2005 und 2007 waren 19,8 % aller Karzinome In-situ-Stadien (Kooperationsgemeinschaft Mammografie 2009).

Das DCIS als präinvasive Läsion des Mammakarzinoms weist eine 5-Jahres-Überlebensrate von 99 % auf. Ziel der Behandlung des DCIS ist deshalb fast ausschließlich das Vermeiden eines Lokalrezidivs. Die Definition des Sicherheitsabstandes war deshalb in der Vergangenheit häufig Gegenstand der Diskussion. Eine 2009 veröffentlichte Metaanalyse zeigte, dass bei einem Sicherheitsabstand von 2–5 mm die gleiche Rezidivhäufigkeit bestand wie bei der Gruppe mit >5 mm Sicherheits-

abstand. Nach Dunne et al. (2009) war jedoch ein Sicherheitsabstand von <2 mm mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko verbunden. Sowohl in der S3-Leitlinie als auch in den Empfehlungen der AGO (Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie) hat sich aufgrund der Datenlage ein Sicherheitsabstand von 2 mm durchgesetzt und wird derzeit so empfohlen.

Tavassoli schlug 2008 eine neue Klassifikation der duktales intraepithelialen Neoplasien (DIN) vor, die analog der intraepithelialen Neoplasien anderer Organe aufgebaut ist (■ Tab. 30.6).

Im therapeutischen Konzept bei Vorliegen eines DCIS schließt sich i. d. R. der brusterhaltenden Operation eine adjuvante Bestrahlung der operierten Brust an. Die zusätzliche Bestrahlung senkt das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs des DCIS. Möglicherweise stellt dies aber in Einzelfällen eine Übertherapie dar. In Zukunft stellt sich die Frage nach prädiktiven und prognostischen Markern die eine individuellere Therapie beim DCIS ermöglichen könnten (Thill et al. 2012).

- **In Zukunft gilt es, Patientinnengruppen zu identifizieren, die aufgrund eines deutlich erniedrigten Rezidivrisikos keiner postoperativen Bestrahlung bedürfen. Dies wird aktuell bei einem Low-risk-DCIS in Studien untersucht und diskutiert.**

Tab. 30.6 Klassifikation der duktaalen intraepithelialen Neoplasien (DIN). (Mod. nach Tavassoli 2008)

DIN-Terminologie	„Low-risk-DIN“	„Flat DIN 1“	DIN 1	DIN 2	DIN 3
Konventionell	Intraduktaale Hyperplasie	Flache epithe- liale Atypie	<2 mm: atypi- sche duktaale Hyperplasie <2 mm: „low- grade“ DCIS (DCIS Grad 1)	„Intermediate“ DCIS, Grad 2	„High-grade“ DCIS, Grad 3
Reoperation bei R1-Situ- ation	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja

Bei Vorliegen eines östrogenrezeptorpositiven DCIS kann durch Gabe des Östrogenmodulators Tamoxifen ein zusätzlicher Nutzen für die Patientin erreicht werden. Nach Petrelli und Barni (2011) wird durch die Gabe von Tamoxifen sowohl das Risiko eines Rezidivs in der operierten Brust als auch das Auftreten eines Tumors in der kontralateralen Brust gesenkt. Die B-24-Studie des National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projekt (NSABP) wies ebenfalls eine signifikante Reduktion durch Tamoxifen der ipsi- und kontralateralen invasiven Karzinome oder Metastasen (8,2 % vs. 13,4 %) nach. Die Inzidenz invasiver Lokalrezidive war im Tamoxifenarm halb so hoch wie in der Kontrollgruppe (2,1 % vs. 4,2 %). Der Nachweis von Östrogenrezeptoren im entfernten DCIS bedeutet auch einen positiven, d. h. günstigen Prognosefaktor bei Vorliegen eines DCIS. Jedoch gibt es keine generelle Empfehlung zum Einsatz von Tamoxifen oder anderer antihormoneller Therapie beim DCIS. In Einzelfällen kann dies mit der Patientin diskutiert werden. Die AGO wertet dies aktuell mit ±.

30.2 Operation

30.2.1 Entwicklung und Zielsetzung der operativen Behandlung beim primären Mammakarzinom

Die von W.S. Halsted 1894 erstmals beschriebene radikale Mastektomie unter

Mitnahme der gesamten Brust, des M. pectoralis major und der axillären Lymphknoten führte zu einer deutlichen Reduktion der lokalen Rezidivrate beim Mammakarzinom von 6 % gegenüber der alleinigen Entfernung des Tumors mit einer Rezidivrate von 56–81 %. Diese radikale Operationsmethode sollte bis weit in das 20. Jahrhundert hinein die Mammachirurgie beeinflussen. Im Laufe der Entwicklung zeigte sich, dass trotz dieser radikalen Operation viele Patientinnen an den Folgen der Fernmetastasen des Mammakarzinoms starben. Man bemerke, dass das Mammakarzinom nicht nur eine lokale, sondern auch eine systemische Erkrankung darstellt. Außerdem war die radikale Mastektomie nach Halsted mutilierend und wies beträchtliche Folgen für die operierten Patientinnen wie ausgeprägte Lymphödeme im Arm der Seite der operierten Brust und starke Einschränkungen im Schulterbereich der betroffenen Seite auf. Es wurden deshalb schonendere Operationskonzepte entwickelt, die im Folgenden dargestellt werden.

In den letzten 20 Jahren wurden mehr und mehr individuelle Operationskonzepte entwickelt, bei deren Anwendung eine Organerhaltung angestrebt wird.

➤ Heute gelingt es in 70–80 %, die betroffene Brust zu erhalten.

Eine Entfernung der Brust muss heute nur durchgeführt werden, wenn mit einer

brusterhaltenden Therapie keine tumorfreien Resektionsränder (R0) zu erreichen sind.

das erforderliche Ausmaß reduziert werden (Sentinel-Lymphknoten).

Zur Auswahl stehende Operationsverfahren beim primären Mammakarzinom

- Brusterhaltende Therapie (BET) in Form einer Segmentresektion ($\pm$ SLNB*/Axilladisektion)
- Modifiziert radikale Mastektomie (MRM) ($\pm$ SLNB*/Axilladisektion)
- Modifiziert radikale Mastektomie (MRM) und onkoplastische Operation mit simultanem oder sekundärem Wiederaufbau der Brust ($\pm$ SLNB*/Axilladisektion)
- Sekundäre BET oder Mastektomie ($\pm$ SLNB*/Axilladisektion) nach neoadjuvanter (primärer) Chemotherapie

*SLNB = Sentinel-Node-Biopsie

Ziel der operativen Behandlung des Mammakarzinoms ist die komplette Entfernung des Tumors mit einem tumorfreien Resektionsrand (R0).

- Eine R0-Situation ist erreicht, wenn der Resektionsrand in jeder Richtung tumorfrei ist. Dies ist nicht an ein gewisses Maß gebunden, es reicht eine tumorzellfreie Zellschicht („no ink on tumor“).

Die Durchführung der Operation darf für die Patientin keine unnötige Einschränkung ihrer Lebensqualität bedeuten. Dazu muss, wenn irgend möglich, die Brust erhalten und der Eingriff der axillären Lymphonodektomie auf

30.2.2 Brusterhaltende Therapie (BET)

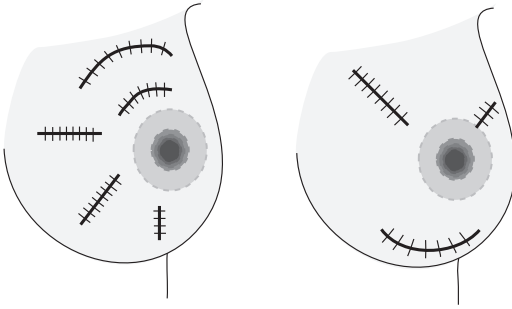
Bei den brusterhaltenden Operationen unterscheidet man die folgenden **Modifikationen**:

- **Tumor- oder Lumpektomie:** einfache Entfernung des Tumorknotens unter Mitnahme des umgebenden gesunden Gewebes. Der Hautschnitt sollte möglichst zirkulär und direkt über dem Knoten liegen.
- **Weite Exzision:** größerer Anteil von gesundem Gewebe als bei der Lumpektomie (>1 cm).
- **Segmentresektion:** Umfasst den Tumor mit einem Teil der Haut, der Mamille und der Faszie des M. pectoralis major.
- **Quadrantektomie:** Entspricht einer den gesamten Quadranten umfassenden Segmentresektion.
- **Tumoradaptierte Reduktionsplastik:** Entfernung des Areals in dem der Tumor liegt im Rahmen einer Brustverkleinerung unter Berücksichtigung der Kosmetik.

■ Abb. 30.3 zeigt die empfohlenen Schnittführungen bei brusterhaltender Therapie.

Voraussetzungen für eine BET sind:

- keine multiplen, verstreut liegenden, suspekten Kalzifikationen
- ausreichendes Brust-Tumor-Größenverhältnis
- keine ausgedehnte Lymphangiosis carcinomatosa
- Einhalten eines tumorfreien Resektionsrandes (R0)
- Möglichkeit einer postoperativen Radio-



■ **Abb. 30.3** Brusterhaltende Operation: Empfohlene Schnittführung

i Nach großen Untersuchungen von Fisher et al. (1994, 1995) und Voogd et al. (2001) fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich Überlebensrate und dem Auftreten von Lokalrezidiven zwischen BET und Mastektomie, wenn die Patientinnen nach BET postoperativ eine Radiatio erhielten.

Eine brusterhaltende Therapie kann nicht durchgeführt werden, wenn die folgenden **Kontraindikationen** vorliegen:

- Inkomplette Tumorausschneidung, auch nach einer Nachresektion
- Ausgedehnte multizentrische Karzinome
- Ausgedehnte Lymphangiosis carcinomatosa
- Inflammatorisches Karzinom
- Ungünstige Tumorlokalisation
- Kontraindikation gegen eine postoperative Radiatio
- Wunsch der Patientin.

Aufgrund der neoadjuvanten Möglichkeiten kann ein Mammakarzinom, welches initial nicht brusterhaltend therapierbar erscheint, in einen Zustand gebracht werden, der eine BET zulässt.

30.2.3 Mastektomie

Nach der S3-Leitlinie (2017) bestehen die folgenden **Indikationen** für die Durchführung einer Mastektomie:

- Ausgedehnte Multizentrität inkomplette Tumorentfernung auch nach Nachresektion,
- Inflammatorisches Mammakarzinom, ggf. nach Vorbehandlung,
- Fehlende technische Möglichkeit zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender operativer Therapie (Patientin kann nicht flach liegen, kann den Arm nicht abduzieren),
- Ablehnung oder Kontra-indikationen gegenüber einer Nachbestrahlung vonseiten der Patientin,
- Wunsch der Patientin,
- Prophylaktische kontralaterale Mastektomie bei hereditärem Mammakarzinomrisiko.

Eine Mastektomie kann auf verschiedene Arten durchgeführt werden:

- Subkutane Mastektomie (SSM; skin sparing mastectomy)
- Nippel-sparende-Mastektomie (NSM)
- Radikale Mastektomie

Vor allem in der heutigen Zeit wird immer mehr Wert auf Kosmetik und Körpergefühl gelegt. Daher ist es möglich eine onkoplastische Operation durchzuführen, um vor allem nach Mastektomie eine Rekonstruktion der Brust anzustreben.

30.2.4 Onkoplastische Operationen

Onkoplastische Operationen dienen der Deckung von Gewebedefekten bei Zustand nach BET oder zur Wiederherstellung der Brust zur Wiedererlangung der körperlichen Integrität. Ziel ist, dass die Patientin beim Anblick ihres Körpers nicht ständig an ihr Mammakarzinomleiden erinnert wird.

Zur Rekonstruktion der Brust eignet sich sowohl körpereigenes Gewebe (Haut-Muskel-Lappen/Fettgewebe) als auch Alloprothesen (Brustimplantate).

Nach der S3-Leitlinie kann der Wiederaufbau der amputierten Brust einer Patientin nur nach umfassender Information aller bestehenden Möglichkeiten angeboten werden.

Ob diese Maßnahme einen günstigen oder ungünstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat, ist bislang nicht ausreichend untersucht.

Eine operative Möglichkeit der rekonstruktiven Mammachirurgie stellen die **haut- und mamillensparenden Mastektomien** dar. Gerber et al., konnten nachweisen, dass nach Einführung der „skin sparing mastectomy“/ „nipple sparing mastectomy“ (SSM/NSM) die Lokalrezivrate und das Gesamtüberleben im Vergleich zur modifiziert radikalen Mastektomie (MMR) nicht beeinträchtigt ist (Gerber et al. 2009).

Die Indikationen zur „skin sparing mastectomy“/„nipple sparing mastectomy“ (SSM/NSM) entsprechen nach Gerber et al. (2009) denen der Mastektomie. Als Voraussetzung sollte eine normal große Brust vorhanden sein, um ein gutes kosmetisches Ergebnis zu erreichen. Ein retroareolärer Tumorbefall muss bei NSM prä- oder intraoperativ ausgeschlossen werden.

Eine definitive Aussage über die Randsituation des NAK (Nippel-Areola-Komplex) kann erst nach Vorliegen des endgültigen histologischen Befundes getroffen werden. Im Fall der RX- oder R1-Situation muss selbstverständlich der NAK sekundär entfernt werden.

Es gibt jedoch Situationen in denen eine NSM oder SSM nicht anzuraten sind.

Dies sind z. B.:

- Inflammatorisches Mammakarzinom
- Ausgeprägter Hautbefall
- Hautfixation
- Ggf. Radiatio in der Vorgeschichte (ungünstig für Rekonstruktion mit Implantaten)
- Zu geringer Abstand Tumor und NAK (ungünstig für eine NSM)
- Mamillensekretion (ungünstig für eine NSM)

In solchen Fällen sollte ggf. eine radikale Mastektomie und sekundär eine Rekonstruktion mit bevorzugt Eigengewebe angedacht werden. Jedoch gibt es hier keine eindeutige Empfehlung und jede Option sollte mit der Patientin diskutiert und eine Entscheidung nur nach ausführlicher Aufklärung getroffen werden.

Die Art der Operation und die Art der Rekonstruktion sollte individuell auch abhängig von Komorbiditäten und Vortherapien getroffen werden. Wichtig ist, auch wenn die Kosmetik eine wichtige Rolle spielt, die onkologische Sicherheit an erster Stelle zu sehen.

Möglichkeiten des Brustwiederaufbaus sind:

- Implantate (Silikon/Kochsalz)
- DIEP-Lappen-Methode (deep inferior epigastric artery perforator flap)
- Gestielte TRAM-Lappenplastik (transverse rectus abdominis myocutaneus flap)
- Latissimus-dorsi-Lappenplastik
- Superior/inferior-gluteal-artery-perforator-Lappenplastik
- Faszioskutaner Infragluteallappen
- TUG- oder TMG-Lappenplastik (transverse upper gracilis myocutaneus flap oder transverse myocutaneus gracilis flap)
- Profunda-Artery-Perforatorlappen
- Liposuction und Lipofilling (vor allem nach BET oder zum Ausgleich kleinerer Ungleichheiten)

30.2.5 Axilläres Staging

Die operative Therapie der Axilla ist stark im Wandel. Ähnlich wie bei der operativen Therapie der Brust ist man früher davon ausgegangen, dass eine größere Radikalität zu einer besseren Prognose führt. Hiervon ist man immer mehr abgekommen. Die Axilla-Operation ist von einer therapeutischen immer mehr zu einer Staging-Methode geworden (Kühn et al., 2000).

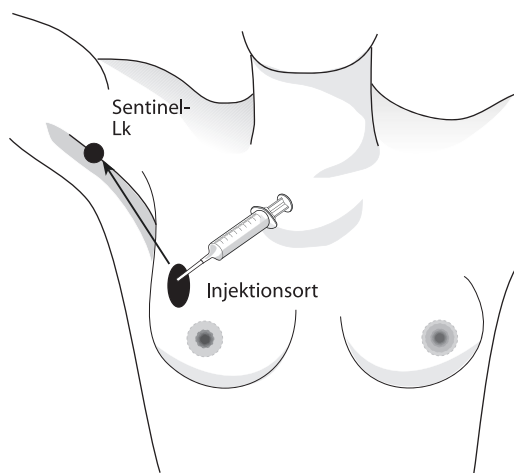
Bei klinisch und sonografisch unauffälliger Axilla kann eine Sentinel-Node-Biopsie (SLNB) durchgeführt werden.

Das Prinzip der Sentinel-node-Biopsie (SLNB) beruht auf Beobachtungen und Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Veronesi, die einen geordneten Lymphabfluss aus der Axilla und einen erstdrainierenden Wächterlymphknoten beschrieben (Veronesi et al. 1987). Der Sentinel-Lymphknoten wird im Falle einer axillären Lymphknotenbeteiligung zuerst befallen, sodass seine histologische Aufarbeitung den Status der Axilla repräsentiert. Bei fehlendem Tumornachweis könnte somit auf eine radikale Ausräumung der übrigen Lymphknoten der Axilla verzichtet werden.

Die Darstellung der Sentinel-Lymphknoten erfolgt entweder durch Injektion des gewebeverträglichen Farbstoffes Ososulfanblau oder mittels einer nuklearmedizinischen Methode durch die Applikation von Technetium99-Albumin/Nanokoll.

■ Abb. 30.4 zeigt die Applikationsarten zur Darstellung eines Sentinel-Lymphknotens.

Ebenso wird die Rolle der Axilladisektion nach positivem, d. h. tumorbefallenem Sentinel-Lymphknoten diskutiert. Nach dem Konsensustreffen der Deutschen Experten



■ Abb. 30.4 Darstellung des Sentinel-Lymphknotens

im Anschluss an die St. Gallerer Konsensuskonferenz 2011 wurde aufgrund der Publikation von Galimberti et al. (2011) festgehalten, dass bei minimalem Befall des Sentinel-Lymphknotens durch eine Mikrometastase (<2 mm, Tumorformel N1 mi) und nachfolgender Brustbestrahlung auf eine komplettierende, axilläre Lymphknotendisektion verzichtet werden kann.

Ebenso wurde in der ACOSOG Z0011-Studie von Giuliano et al. gezeigt, dass eine sekundäre Axilladisektion keinen Benefit zeigt wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- <3 positive Sentinel-Lymphknoten
- cT1 oder T2-Stadium
- Anschließende tangentielle Radiatio
- Adäquate und konsequente adjuvante Systemtherapie.

Jedoch weist die veröffentlichte Studie mehrere Mängel auf hinsichtlich Methodik, Randomisierung der Patientinnen und dem nicht berücksichtigten therapeutischen Einfluss der angewandten Tangentialfeldbestrahlung bei brusterhaltender Operation, die einen Großteil des verbliebenen Gewebes in betroffenen Gebieten der Axilla mit einbezieht auf. Eine solche Entscheidung sollte auf der Basis des individuellen Tumorstadiums, der Tumorbiologie und der weiteren patientenbezogenen Daten unter Einbezug der Patientin und entsprechender Aufklärung getroffen werden. Vor allem ist hier zu betonen, dass eine konsequente adjuvante Therapie erfolgen sollte, um keine Prognoseverschlechterung zu erzielen.

Bei Patientinnen mit modifiziert radikaler Mastektomie (MRM) und positivem Sentinel-Lymphknoten ist eine vollständige Axilladisektion weiterhin indiziert. Im Stadium M1 ist eine axilläre Lymphonodektomie nicht indiziert.

Im Falle einer neoadjuvanten Systemtherapie wird nach aktueller Empfehlung der AGO die Durchführung der SLNB bei klinisch nodal-negativer Erkrankung nach abgeschlossener Systemtherapie durchgeführt. Liegt eine histologisch (durch Stanzbiopsie) befallene Axilla vor und ist eine neoadjuvante

Therapie geplant, so sollte nach Abschluss der Systemtherapie eine Axilladisektion durchgeführt werden.

Derzeit wird in mehreren Studien die Notwendigkeit einer SLNB erforscht. In Zukunft ist es denkbar, dass in speziellen Situationen auf die Durchführung einer SLNB verzichtet werden kann.

Bei durch Stanzbiopsie oder durch SLNB gesicherter axillärer Metastasierung ist weiterhin eine Axilladisektion in Level I und II indiziert.

Literatur

- Aebi DR, Allegra CJ, Ganschow P et al (2010) Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, *treatment* and follow-up. *Ann Oncol* 2010(5):9–14
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie – AGO (2018) AGO-Therapieempfehlungen. ► https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/AGO_2018_PDF_Deutsch%20mit%20Literatur/2018D%2007_DCIS_mit%20Literatur.pdf
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie – AGO (2018) AGO-Therapieempfehlungen. ► https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/AGO_2018_PDF_Deutsch/2018D%2008_Operative%20Therapie%20des%20Mammakarzinoms%20unter%20onkologischen%20Aspekten.pdf
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie – AGO (2018) AGO Therapieempfehlungen. ► https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/AGO_2018_PDF_Deutsch%20mit%20Literatur/2018D%2005_Prognostische%20und%20prae-diktive%20Faktoren_mit%20Literatur.pdf
- Barton MB, Harris R, Flezcher SW (1999) Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination should it be done? How? *JAMA* 282:1270–1280
- Bloom HJG, Richardson WW (1957) Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1049 cases, of which 359 have been followed 15 years. *Br J Cancer* 11:359–377
- Denkert C, Loibl S, Müller BM et al (2013) Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann Oncol* 24(11):2786–2793
- Dunne C, Burke JP, Marrow M et al (2009) Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 27:1615–1620
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group – EBCTCG (2011) Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 378:771–784
- Fisher B, Anderson S (1994) Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. *World J Surg* 18:63–69
- Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM (1995) Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 333:1456–1461
- Fisher B, Land S, Mamounas E et al (2001) Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 28(4):400–418
- Fuchs R, Guggenberger D, Karl C (Hrsg) (2004/2005) Mammakarzinom – Diagnostik und Therapie. Manual des Euregio-Brustzentrums (Sitz Eschweiler). Roche, Basel
- Galimberti V, Cole BF, Zurrida S et al (2011) International, and B.C.S.G.T.-Investigators. Update of International Breast Cancer Study Group trial 23–01 to compare axillary dissection versus no axillary dissection in patients with clinically node negative breast cancer and micrometastasis in the sentinel lymph node SABCS Abstract, S 3–1
- Gerber B et al (2009) The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. *Ann Surg* 249:461–468
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al (2011) Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel lymph node metastases. *JAMA* 305:569–575
- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al (2011) Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 22:1737–1747
- Halsted WS (1894) The results of operations for the cure of cancer of breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopk Hosp Rep* 4:297
- Inwald EC, Koller M, Klinkhammer-Schalke M et al (2016) Klaus-Dieter-Schulz-Versorgungsforschungspreis – Gelingt die tumorbiologische

Subtypisierung bei Patientinnen mit Mammakarzinom in der klinischen Routine? – Ergebnisse aus einer großen Kohorte eines klinischen Krebsregisters. *Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und-therapie* 13(03):107–108

Jäger B, Schoch F, Scholz C et al (2013) Zirkulierende Tumorzellen beim Mammakarzinom. *Gynäkologe* 46(6):382–385

Kooperationsgemeinschaft Mammographie (2009) Evaluationsbericht 2005–2007. ► http://mammo-programm.de/cms_upload/datenpool/evaluationsbericht05-07_web.pdf

Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al (2010) Primary outcome results of NSABP B-32 – a randomized phase III clinical trial to compare Sentinel Node Resection (SNR) to conventional Axillary Dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 28(18):Abstract LBA 505

Kreienberg R, Kopp I, Albert US et al (2008) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik. Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Deutsche Krebsgesellschaft e. V, Zuckschwerdt, München

Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Möbus V, Alt D (2006) Management des Mammakarzinoms, 3. Aufl. Springer, Heidelberg

Kühn T, Santjohanser C, Kreienberg R (2000) Bedeutung des Sentinel-Lymphknotens. *Dtsch Arztebl* 97:2102–2105

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL, ► <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. Zugriffen: 22. Aug. 2018

Malek D, Rabe P (2011) Mammografie-Screening-Programm. ► http://mammo-programm.de/cms_upload/datenpool/evaluationsbericht05-07_web.pdf (Stand 27.06.2011)

Melcher C et al (2012) Breast cancer – state of the art. *Geburtsh Frauenheilkd* 72:215–224

Petrelli F, Barni S (2011) Tamoxifen added to radiotherapy and surgery fort he treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: a met-analysis of 2 randomized trials. *Radiother Oncol* 100:195–199

Rack BK, Schindlbeck C, Andergassen U et al (2010) Use of Circulating Tumor Cells (CTC) in peripheral

blood of breast cancer patients before and after adjuvant chemotherapy to predict risk for relapse: the SUCCESS trial. *J Clin Oncol* 28(15):1003–1003

Sener SF, Winchester DJ, Winchester DP (1999) Spectrum of mammographically detected breast cancers. *Am Surg* 65:731–735

Tavassoli FA (2008) Lobular and ductal intraepithelial neoplasia. *Pathologe* 29(2):107–111

Thill M, Kapsimalakou S, Diedrich K, Baumann K (2012) Behandlung des duktaalen Carcinoma in situ. *Gynäkologe* 45:269–275

Tzschaschel M, Löhberg C, Beck T et al (2016) TREAT CTC: Eine innovative Studie zur Eliminierung von zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) beim frühen Mammakarzinom. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 76(4):PD42

Untch M, Gerber B, Möbus V et al (2011) Zürich consensus statement of German experts on St. Gallen conference 2011 on breast cancer (Zürich 2011). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 71:381–390

Veronesi U, Rilke F, Luini A, Sacchini V, Galimberti V, Campa T (1987) Distribution of axillary node metastases by level of invasion. *Cancer* 59:682–687

Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A (1990) Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 26:668–670

Veronesi U, Paganelli G, Viale G (1999) Sentinel lymph node and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 91:368–373

Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL et al (2001) Danish Breast Cancer Cooperative Group. Differences in risk factors for local and distant recurrence of breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 19:1688–1697

Wittekind C, Meyer H-J (Hrsg) (2010) TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 7. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim

Yeh I, Fowble B, Vigione MJ et al (1991) Pathologic assessment and pathologic prognostic factors in operable breast cancer. In: Fowble B, Goodman RL, Glick JH, Rosato EF (Hrsg) *Breast cancer treatment: a comprehensive guide to treatment*. Mosby-Yearbook, St. Louis, S 171



Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms

Marie Tzschaschel und Jens Huober

- 31.1 Allgemeine Aspekte der (neo-)adjuvanten Therapie – 404**
- 31.2 Molekulare und genbasierte Assays – 405**
- 31.3 Adjuvante Chemotherapie – 406**
 - 31.3.1 Anthrazykline – 407
 - 31.3.2 Taxane – 407
 - 31.3.3 Dosisdichte Therapie – 408
 - 31.3.4 Adjuvante endokrine Therapie – 409
- 31.4 Adjuvante Immuntherapie – 413**
- 31.5 Bisphosphonate – 415**
- 31.6 Zusammenfassung und Empfehlungen – 416**
 - Literatur – 417**

31.1 Allgemeine Aspekte der (neo-)adjuvanten Therapie

Damit für die am Mammakarzinom erkrankte Patientin die optimale Therapieentscheidung getroffen werden kann, ist es zunächst wichtig, das Mammakarzinom als systemische Erkrankung zu verstehen. Hierdurch werden auch die Therapieziele (Therapie des lokalen Tumors, Verhinderung von Rezidiv und Fernmetastasen) klar.

Nachdem der Chirurg Bernhard Fischer in den 1970er Jahren das Mammakarzinom erstmals als eine systemische Erkrankung betrachtet hatte, gewannen die adjuvanten Systemtherapien mehr und mehr an Bedeutung, wohingegen die Radikalität der Operation immer mehr abgenommen hat. Das Mammakarzinom wird nun längst als eine nicht nur auf die Brust beschränkte Erkrankung gesehen. Schon bei Erstdiagnose können sich Tumorzellen über Lymph- und Blutgefäße im Körper verteilt haben. Diese besitzen die potenzielle Fähigkeit, auch noch nach 10–15 Jahren (oder noch später) Metastasen zu bilden.

Auch wenn die Lebenserwartung selbst bei Patientinnen mit Fernmetastasen dank neuer Therapiemöglichkeiten zum jetzigen Zeitpunkt höher ist als vor 10 Jahren, so ist das metastasierte Mammakarzinom in der Regel nicht mehr heilbar und die Patientin wird an dieser Erkrankung versterben.

➤ **Eine wirksame Systemtherapie ist zur Eliminierung von bei Primärdiagnose vorhandenen Mikrometastasen entscheidend.**

Um zu entscheiden, ob und welche Form der (neo-)adjuvanten Therapie eine Patientin erhalten soll, gilt es verschiedene prognostische Faktoren inklusive der Tumorbiologie abzuschätzen.

Auch ob die Therapie neoadjuvant oder adjuvant gegeben wird, hängt von der Tumorbiologie ab. Anfangs wurde die neoadjuvante Chemotherapie vor allem beim inflammatorischem oder inoperablem

Mammakarzinom eingesetzt. Mittlerweile sollte sie auch beim „triple-negativem“ oder HER2-positivem Mammakarzinom zum Standard gehören. Nachdem sich in randomisierten Studien bei Patientinnen mit operablem Mammakarzinom zeigte, dass im Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie die präoperative Chemotherapie keine Verschlechterung der Prognose bedingte (Del Mastro et al. 2018; Fisher et al. 1998) werden neoadjuvante Konzepte mittlerweile auch bei kleineren gut resezierbaren Tumoren eingesetzt. Wenn präoperativ eine Indikation zu einer Chemotherapie besteht, sollte diese neoadjuvant gegeben werden.

Vorteil der neoadjuvanten Chemotherapie sind ein In-vivo-Testung des Tumoransprechens auf die Chemotherapie, eine Reduktion der Tumorlast und somit eine bessere Operabilität des Tumors bzw. einer höheren Rate an brusterhaltenden Operationen.

Bei jedem Chemotherapiezyklus sollte eine Tastuntersuchung der Brust und Axilla durchgeführt werden und ca. alle 6 Wochen eine sonografische Kontrolle. Idealerweise wird eine pathologische Komplettremission erreicht, die wiederum ein Surrogatparameter für das rezidivfreie bzw. Gesamtüberleben ist. In Einzelstudien hat sich gezeigt, dass Patientinnen mit pCR nach primärer Chemotherapie ein verbessertes rezidivfreies Überleben und auch ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben hatten. Die einzelnen Chemotherapieregimes werden im folgenden erläutert. Vorweg sei hier aber schon erwähnt, dass je nach Tumorbiologie und der applizierten Chemotherapie unterschiedliche pCR-Raten erreicht wurden: In Studien zeigte sich nach 4 Zyklen AC eine pCR-Rate von 12–13 %. Durch die Verlängerung der Therapie und durch die Hinzunahme der Taxane konnte die pCR-Rate nahezu verdoppelt werden (Bear et al. 2006).

In mehreren Studien zeigte sich, dass bei Patientinnen mit rezeptorpositiven Tumoren der Tumor schlechter auf die präoperative Chemotherapie ansprach. Bei einem negativen Rezeptorstatus war die

Rate pathologischer Komplettremissionen in Einzelstudien um das 3- bis 4-Fache höher als bei rezeptorpositiven Tumoren (Huober et al. 2010). Bei HER2-positiven Tumoren konnte durch die Zugabe von Trastuzumab zur Chemotherapie die pCR-Rate auf 40–50 % gesteigert werden (Baselga et al. 2012; Gianni et al. 2012).

➤ **Wenn die Indikation zur Chemotherapie aufgrund der Tumorbiologie gegeben ist, sollte eine neoadjuvante Therapie erwogen werden.**

Damit die (neo-)adjuvante Therapie möglichst individuell gestaltet werden kann, wird das jeweilige Rezidivrisiko anhand von prognostischen Faktoren abgeschätzt, um je nach Risikosituation die geeignete adjuvante Therapie zu wählen. Zurzeit anerkannte **prognostische Faktoren** sind (Goldhirsch et al. 2013b)

- Tumorgröße,
- Lymphknotenstatus,
- Grading,
- HER2-neu-Status und
- peritumorale Gefäßinvasion.

Weitere Faktoren, die eine wichtige Rolle bei der Entscheidung zu einer (neo-)adjuvanten Therapie spielen, sind

- Alter und
- Menopausenstatus.

In der Folge der Konsensuskonferenz von St. Gallen 2009 wurde jedoch eine vorwiegend risikoadaptierte Therapie zugunsten einer mehr maßgeschneiderten Therapie verlassen. Ziel ist die bessere Selektion von Patientinnen für Therapiemaßnahmen, um den Betroffenen eine Übertherapie zu ersparen und um nur diejenigen zu behandeln, die von einer Therapie auch wirklich profitieren. Dabei stehen prädiktive Faktoren wie z. B. die Hormonrezeptoren und HER2 zur Therapieauswahl vor den Risikofaktoren:

➤ **„First select the target!“**

Nur bei Expression des HER2-Rezeptors oder der Hormonrezeptoren ist eine Anti-HER2- bzw. eine endokrine Therapie indiziert. Allerdings spielt der Hormonrezeptorstatus nicht nur für die Indikation zu einer endokrinen Therapie eine Rolle, sondern zur Indikationsstellung, ob eine Chemotherapie gegeben werden sollte. Denn je stärker die Expression der Hormonrezeptoren, umso geringer ist der erwartete Effekt einer Chemotherapie.

➤ **Doch nach wie vor ist unzureichend geklärt, welche Patientin mit hormonsensitivem Karzinom neben der endokrinen Therapie zusätzlich eine Chemotherapie erhalten soll.**

Eine qualitätsgesicherte, immunhistochemische Bestimmung des Östrogenrezeptors (ER), Progesteronrezeptors (PgR), HER2-Rezeptors und auch des Proliferationsmarkers Ki67 oder einer lymphovaskulären Invasion (LVI) ist dafür eine wichtige Voraussetzung.

31.2 Molekulare und genbasierte Assays

Zur Optimierung der individuellen Behandlung kommen molekulare und genbasierte Assays vermehrt zum Einsatz. Diese messen vor allem Gene, die Östrogenrezeptor-assoziiert sind. Wichtig ist hierbei, dass sie nicht bei Patientinnen eingesetzt werden sollen, bei denen durch die Tumorbiologie oder andere Faktoren klar ist, dass sie eine Chemotherapie benötigen oder keine Indikation besteht. Die Tests sollen dann eingesetzt werden, wenn es sich um einen Grenzfall handelt. Außerdem sollten keinesfalls verschiedene Tests bei derselben Patientin durchgeführt werden, um Verwirrungen und Unklarheiten zu vermeiden. Im folgenden werden alle Tests und die zugehörigen Studienergebnisse besprochen, die derzeit von der AGO Mamma mit einem „plus“ empfohlen werden.

Diese sind:

- EndoPredict®
- Prosigna®

- MammaPrint®
- Oncotype DX®

In der prospektiv randomisierten PlanB-Studie wurden 3198 Hormonrezeptor-positive, HER2-negative Patientinnen randomisiert. Patientinnen, die einen mittels Oncotype DX® gemessenen Recurrence-Score unter 11 hatten, hatten auch ohne Chemotherapie ein sehr gutes krankheitsfreies 3-Jahres-Überleben von 98 % (Gluz et al. 2016a). Auch die Daten der TailorX-Studie bestätigten, dass Patientinnen mit einem Recurrence-Score unter 11 ein 5-Jahres-DFS von 93,8 % und ein 98 % Jahres OS von 5 Jahren hatten (Sparano et al. 2015a). Allerdings sollte bei der Interpretation dieser Daten beachtet werden, dass gerade bei Hormonrezeptor-positiven Patientinnen auch noch nach 5 Jahren (oder längerer Zeit) Rezidive oder Metastasen auftreten können.

In der MINDAC-Studie wurde der 70-Gen-Signatur-Test MammaPrint® untersucht bzw. mit etablierten klinisch-pathologischen Kriterien (Adjuvant-Online®) verglichen (Cardoso et al. 2016). Wenn die Patientinnen durch den MammaPrint® und die klinisch-pathologischen Kriterien als Hochrisikopatientinnen bewertet wurden, erhielten sie eine Chemotherapie, wenn durch beide Untersuchungen ein niedriges Risiko vorhergesagt wurde, erhielten sie keine. Wenn der Test bzw. die Kriterien diskrepant waren, wurden die Patientinnen randomisiert, welches Ergebnis zur Entscheidung verwendet werden sollte. Bei 32 % der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen war das Ergebnis diskrepant. Von den Patientinnen, die aufgrund der klinisch-pathologischen Kriterien eine Chemotherapie erhalten hatten, hatten 94,7 % ein DFS von 5 Jahren (1,5 % weniger als die Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten hatten). Durch den Einsatz des MammaPrint® kann bei 46 % Patientinnen mit einem klinisch höheren Risiko der Einsatz einer Chemotherapie vermieden werden.

Mithilfe des EndoPredicts® wird durch Hinzunahme von klinischen Risikofaktoren

(Tumorgroße und Nodalstatus) der EPclin berechnet. In der TransATA-Studie (Buus et al. 2016) konnte gezeigt werden, dass vor allem bei nodal-positiven Patientinnen oder zur Vorhersage, ob späte (5–10 Jahre) Metastasen auftreten könnten, der EP, vor allem aber der EPclin eine (noch) höhere Aussagekraft als der Recurrence-Score hatte ((LR=Likelihood ratio) (LRx^2 : EP=49,3; LRx^2 =EPclin 139,3; LRx^2 =RS 29,1)). Diese Ergebnisse können daraufhin deuten, dass eine Berücksichtigung sowohl der klinischen als auch der Genanalyse zum besten Ergebnis führt.

Möglichkeiten der systemischen Therapie sind in der Übersicht gelistet, auf diese soll im Folgenden näher eingegangen werden.

Systemische Therapie des Mammakarzinoms

- Chemotherapie
- Endokrine Therapien
- Immuntherapien

31.3 Adjuvante Chemotherapie

Die Ergebnisse der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) zeigten, dass sowohl endokrine Therapien als auch eine adjuvante Chemotherapie zu einer signifikanten Reduktion des Rezidivrisikos und einem besseren Überleben bei der nodal-negativen und nodal-positiven Patientin führen (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2005). Die 15-Jahres-Ergebnisse zeigen für alle Patientinnen eine Reduktion des Rezidiv- und Mortalitätsrisikos um 23 % bzw. 17 % durch eine Polychemotherapie im Vergleich zu keiner Chemotherapie, wobei die Effekte ausgeprägter bei jüngeren Frauen (<50 Jahre) und bei Frauen mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung (zumindest bei den Frauen zwischen 50 und 69 Jahren) waren.

31.3.1 Anthrazykline

Das im deutschsprachigen Raum derzeit am häufigsten verwendete adjuvante Anthrazyklin-haltige Regime ist die Kombination von Epirubicin + Cyclophosphamid. Es wird sowohl neoadjuvant als auch adjuvant gegeben (Liedtke et al. 2018; EBCTCG 2012). Die derzeit gängige Dosis ist 90 mg/m² Epirubicin + 600 mg/m² Cyclophosphamid vier Mal alle 3 Wochen (q3w).

Zuvor war die übliche Kombination die Dreierkombinationen FEC/FAC (5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid/5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid) gewesen. Da sich in Studien gezeigt hatte, dass dieses Regime zu keiner Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens führt, die Patientinnen jedoch mehr Nebenwirkungen wie Grad-3–4-Neutropenien, Fieber, Übelkeit oder Erbrechen erleiden, wird auf die zusätzliche Gabe von 5-Fluorouracil verzichtet (Del Mastro et al. 2015).

Wichtig für die optimale Effektivität einer Anthrazyklin-haltigen Therapie ist die Einhaltung einer Minstdosierung, wobei 30 mg/m²/Woche für Epirubicin bzw. 90 mg/m² und 20 mg/m²/Woche für Doxorubicin nicht unterschritten werden sollten. Es ist jedoch wie oben genannt möglich, die Therapie in einer äquivalent höheren Dosis alle 3 Wochen zu geben. Eine Steigerung der Anthrazyklindosierung im Sinne höherer Einzeldosen zeigte keinen Vorteil (Henderson et al. 2003) und kann nicht außerhalb von Studien empfohlen werden.

Zudem sollte jede Patientin, bevor sie ein Anthrazyklin erhält, mindestens ein Herzecho erhalten, um die (linksventrikuläre) Pumpfunktion zu überprüfen, da Anthrazykline die Herzmuskulatur irreversibel schädigen können. Außerdem sollte die Chemotherapie aufgrund der hohen Gewebetoxizität von Anthrazyklinen über einen zentralvenösen Port oder Katheter gegeben werden.

31.3.2 Taxane

Da das Patientinnenkollektiv in den meisten Studien, die die Wirksamkeit von Taxan-haltigen Chemotherapien untersucht haben, recht heterogen war, liegen zu großen Teilen nur retrospektiv berechnete Daten zu den einzelnen Subgruppen vor. Die meisten Daten liegen zu nodal-postitiven Patientinnen vor.

Dennoch kann klar festgestellt werden, dass durch die Hinzunahme von Taxanen sowohl das rezidivfreie als auch das Gesamtüberleben der Patientin verbessert wird (EBCTCG 2012).

In einer Metaanalyse, in die 22.903 Patientinnen eingegangen waren, ergab sich eine absolute Risikoreduktion für ein Rezidiv um 5 % (HR 0,83, $p < 0,00001$) und um 3 % bezüglich des Überlebens (HR 0,85, $p > 0,00001$) zugunsten der Anthrazyklin-Taxan-haltigen Therapie. Der Effekt war unabhängig von der ER-Expression, der Anzahl der befallenen Lymphknoten, dem Taxantyp und dem Alter/Menopausenstatus (De Laurentiis et al. 2008).

In einer Studie der US Oncology Group wurde ein anderer Ansatz gewählt. Es wurden 4 Zyklen einer anthrazyklinfreien, Taxan-haltigen Therapie (Docetaxel/Cyclophosphamid) mit 4 Zyklen Doxorubicin/Cyclophosphamid bei 1016 Patientinnen mit nodal-negativem (43 %) oder nodal-positivem (zumeist 1–3 befallene Lymphknoten) verglichen. Dabei ergab sich nach median 7 Jahren nicht nur ein signifikant besseres DFS (81 vs. 75 %, $p = 0,033$), sondern auch ein besseres Gesamtüberleben (87 vs. 82 %, $p = 0,032$) für das Taxan-haltige Regime (Jones et al. 2009).

In einer spanischen Studie wurden ausschließlich nodal-negativen Patientinnen ($n = 1060$) mit zumindest einem zusätzlichen Risikofaktor (Tumorgroße > 2 cm, negative Hormonrezeptoren, Grading 2, 3 oder Alter < 35 Jahre) zu 6 Zyklen TAC (Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid) oder FAC (5-FU, Doxorubicin, Cyclophosphamid)

randomisiert. Dabei zeigte sich nach median 77 Monaten ein besseres DFS für die mit TAC behandelten Patientinnen (87,7 vs. 81,8 %, $p=0,01$, allerdings hauptsächlich weniger lokale Rezidive und weniger kontralaterale Mammakarzinome), ohne jedoch signifikanten Einfluss auf das Überleben (95,2 vs. 93,5 %) (Martín et al. 2010).

Die Taxane werden aufgrund des günstigeren Toxizitätsprofils bevorzugt in Sequenz mit Anthrazyklinen gegeben und nicht als 3er-Kombinationstherapie (Eiermann et al. 2009).

Neuere Daten zeigten zudem, dass bei den Hormonrezeptor-positiven Patientinnen jene mit einem hohen Risiko von einer Taxan-haltigen Chemotherapie profitieren (Luminal B, Ki67 >20 %) (Gluz et al. 2016b).

Nun stellt sich noch die Frage, welches Taxan in der adjuvanten Therapie eingesetzt werden sollte, oder ob die derzeit verfügbaren Taxane Paclitaxel, Nab-Paclitaxel und Docetaxel gleichwertig eingesetzt werden können.

Sparano et al. konnten zeigen, dass im Vergleich zur 3-wöchentlichen Paclitaxel-Gabe die wöchentliche Gabe von Paclitaxel (DFS: HR 0,84, $p=0,011$; OS: HR 0,87, $p=0,09$) oder die 3-wöchentliche Gabe von Docetaxel (DFS: HR 0,84 $p=0,001$ OS: HR 0,86 $p=0,054$) das krankheitsfreie (DFS) und Gesamtüberleben (OS) verbesserte (Sparano et al. 2008, 2015b). Insgesamt konnte in dieser Studie (E1199-Studie) durch die Änderung der Sequenz der Taxan-Gabe bei den Hormonrezeptor-positiven, HER2-neu-negativen Patientinnen jedoch keine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden. Besonders die triple-negativen Patientinnen schienen von der wöchentlichen Paclitaxel-Gabe zu profitieren (HR: 0,69; $p=0,010$ and HR: 0,69, $p=0,019$).

Einen Vorteil könnten die triple-negativen Patientinnen durch die Gabe von Nab-Paclitaxel haben. In der GBG-AGO-B-Gepar-Septo-Studie erhielten 4954 Patientinnen im Rahmen der neoadjuvanten Chemotherapie entweder 12-mal Nab-Paclitaxel oder 12-mal Paclitaxel, gefolgt von 4-mal EC und je nach

HER2-Status eine (duale) HER2-Blockade. In der Nab-Paclitaxel Gruppe wurde häufiger der primäre Studienendpunkt, die pathologische Komplettremission erreicht (233 [38 %, 95 % CI 35–42] Patientinnen) als in der Paclitaxel-Gruppe (174 [29 %, 25–33] Patientinnen; OR 1,53, 95 % CI 1,20–1,95; unadjusted $p=0,00065$). Den größten Vorteil durch die Gabe von Nab-Paclitaxel schienen wiederum die triple-negativen Patientinnen zu haben (OR 2,61; 1,57–4,33, $p=0,0020$), allerdings hatten die Patientinnen, die Nab-Paclitaxel erhielten, auch eine höhere Rate an Grad-3- und -4-Polyneuropathien (15 % versus 8 %) (Untch et al. 2016).

■ Platinsalze (Carboplatin)

Bisher war der Einsatz einer platinhaltigen Chemotherapie bzw. von Carboplatin Bestandteil klinischer Studien. In mehreren Studien wurde untersucht, ob triple-negative Patientinnen, die zum jetzigen Stand der Wissenschaft kein anderes „target“ haben, vom Zusatz einer platinhaltigen Therapie profitieren oder Carboplatin anstatt des Anthrazyklins oder Taxans gegeben werden kann.

Ergebnisse der GeparSixto-Studie zeigten, dass triple-negative Patientinnen unabhängig vom BRCA-Status profitierten. Bei 58,7 % der triple-negativen Patientinnen konnte durch die Hinzunahme von Carboplatin eine pCR erreicht werden, im Vergleich zu 37,9 % (OR 1,94, $p=0,005$) (Von Minckwitz et al. 2014).

31.3.3 Dosisdichte Therapie

Durch eine veränderte Dosierung im Sinne einer dosisdichten Behandlung könnte eine Steigerung der Effektivität adjuvanter Therapien erreicht werden. Erste Ergebnisse wurden von einer amerikanischen Intergroupstudie berichtet (Citron et al. 2003). Im Rahmen dieser randomisierten Phase-3-Studie mit einem 2×2 -Design wurden 2005 nodal-positive Patientinnen entweder mit einer sequenziellen

Monotherapie – jeweils bestehend aus 4 Gaben Doxorubicin (A), Paclitaxel und Cyclophosphamid (C) – oder mit 4 Zyklen AC gefolgt von 4 Zyklen Paclitaxel in konventioneller Dosierung behandelt. Diese beiden Behandlungsarme wurden jeweils konventionell in 3-wöchentlichen Abständen oder dosisdicht in 2-wöchentlichen Abständen mit GCSF-Unterstützung gegeben. Die Dosierung der einzelnen Substanzen entsprach in allen 4 Therapiearmen der üblichen Dosierung. Nach median 36 Monaten zeigte sich sowohl bezüglich des rezidivfreien als auch des Gesamtüberlebens ein Vorteil durch die dosisdichte Therapie (85 % vs. 81 % rezidivfreies Überleben, 92 % vs. 90 % Gesamtüberleben). Sequenzielle Monotherapie oder Kombinationstherapie hatten keinen unterschiedlichen Einfluss auf rezidivfreies oder Gesamtüberleben.

Ähnliche Resultate zeigte auch eine deutsche Studie der AGO (Moebus et al. 2010), in der $4 \times \text{EC} \rightarrow 4 \times \text{Paclitaxel}$ mit einer sequenziellen dosisdichten Monotherapie dieser Substanzen bei nodal-positiven Hochrisikopatientinnen verglichen wurde.

Eine Metaanalyse der EBCTCG ergab einen Vorteil dosisdichter Regimes gegenüber konventioneller Regimes, wobei z. B. ein Paclitaxel wöchentlich auch ein dosisdichter Ansatz ist. Insofern kann bei einer Hochrisikosituation auch ein dosisdichter Therapieansatz gewählt werden (Petrelli et al. 2015).

➤ Es zeigte sich ein besseres rezidivfreies Überleben wie auch Gesamtüberleben zugunsten der dosisdichten Therapie.

31.3.4 Adjuvante endokrine Therapie

Eine weitere wichtige Komponente der adjuvanten Systemtherapie ist die endokrine Therapie. Sie ist effektiv, zeigt bei den meisten Frauen relativ wenig Nebenwirkungen und kann unabhängig vom Alter bzw. Menopausenstatus eingesetzt werden. Ein Großteil

der Patientinnen ist rezeptorpositiv (ca. 70 %) und hat damit die Möglichkeit, von dieser Therapie zu profitieren.

Im Folgenden wird genauer auf die einzelnen Indikationen und Ergebnisse der zahlreichen Studien, die zu den unterschiedlichen Empfehlungen führen, eingegangen.

Adjuvante Standardtherapie für alle Patientinnen, ob prä- oder postmenopausal, war lange Zeit die 5-jährige Gabe des Antiöstrogens **Tamoxifen** gewesen. Ergebnisse der EBCTCG zeigten in einer Metaanalyse von mehreren Tausend Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Tumor, die entweder mit Tamoxifen oder einem Placebo über 5 Jahre behandelt wurden, nach Tamoxifengabe eine Reduktion des jährlichen Rezidivrisikos um 41 % und des Mortalitätsrisikos um 34 % (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2005). Absolut waren nach 15 Jahren bei 5-jähriger Tamoxifentherapie 9,2 % mehr Patientinnen am Leben.

Neben dem Antiöstrogen Tamoxifen etablierte sich die Substanzgruppe der **Aromatasehemmer (AI)** der 3. Generation in der Adjuvanz, die sich durch gute Verträglichkeit auszeichnen und in der metastasierten Situation Überlegenheit gegenüber Tamoxifen gezeigt hatten. Aus diesem Grund wurden Aromatasehemmer bei der postmenopausalen Patientin mit dem Standard einer 5-jährigen Tamoxifentherapie verglichen. Unterschiedliche Studienansätze wurden gewählt, die kurz skizziert werden sollen.

31.3.4.1 Einsatz der Aromatasehemmer zu Beginn der Primärtherapie

Dieses Konzept wurde in der ATAC- sowie der BIG- und der Team-Studie überprüft.

In der ATAC-Studie (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2005) wurden Patientinnen zu einer 5-jährigen Tamoxifentherapie oder einer 5-jährigen AI-Therapie mit Anastrozol oder zu einer Kombination der beiden Substanzen über 5 Jahre randomisiert.

Da sich in ersten Zwischenanalysen zeigte, dass der Kombinationsarm keine Vorteile zugunsten einer alleinigen Tamoxifentherapie aufwies, wurde dieser Therapiearm vorzeitig entblindet, konsekutive Auswertungen beziehen sich daher nur auf den Vergleich der beiden Monotherapiearme.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 100 Monaten ergab sich ein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben zugunsten der Therapie mit Anastrozol (Risikoreduktion um 15 %, absoluter Unterschied 4,8 %). Kontralaterale Mammakarzinome und Fernmetastasen traten unter Anastrozoltherapie seltener auf, ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zeigte sich jedoch nicht.

In der 4-armigen BIG1-98-Studie wurde eine 5-jährige Tamoxifentherapie mit einer 5-jährigen Letrozoltherapie sowie mit der Sequenz Letrozol → Tamoxifen bzw. Tamoxifen → Letrozol verglichen.

Da sich in einer Zwischenanalyse ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patientinnen, die nur Tamoxifen erhielten oder erhalten hatten, zeigte, wurde jenen Patientinnen der Wechsel zu einer Therapie mit Letrozol angeboten. Daher wechselte etwa 1/4 der Tamoxifenpatientinnen zu Letrozol. Die Datenauswertung der Studie erfolgte deshalb mittels einer IPCW (inverse probability weighting censoring) Berechnung und einer Intention-to-treat-Analyse. Nach 97 Monaten zeigte sich ein Vorteil der Letrozol-Monotherapie gegenüber der Therapie mit Tamoxifen alleine (IPCW DFS: HR 0,82 [95 % CI 0,74–0,92], OS: HR 0,79 [0,69–0,90]); intention-to-treat (DFS: HR 0,86 [0,78–0,96], OS: HR 0,87 [0,77–0,999]). Nach einem medianen Follow-up von 96 Monaten konnte kein signifikanter Vorteil einer sequenziellen Therapie gegenüber der Monotherapie mit Letrozol gezeigt werden (Regan et al. 2011).

In der Team-Studie wurden 9779 postmenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Tumor zu einer 5-jährigen Therapie mit dem Aromataseinhibitor Exemes-

tan oder zur Sequenz aus 2 Jahren Tamoxifen gefolgt von 3 Jahren Exemestan randomisiert. Nach einem medianen „Follow up“ von 5,1 Jahren ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich DFS (HR 0,97) und Überleben (HR 1,00) (Rea et al. 2009).

31.3.4.2 Sequenzielle Therapie (Einsatz der Aromatasehemmer nach 2–3 Jahren Tamoxifen)

In der IES-Studie (Bliss et al. 2012) wurden Patientinnen nach 2–3 Jahren Tamoxifen entweder zu Exemestan oder einer weiteren Tamoxifentherapie über 2–3 Jahre randomisiert und somit insgesamt 5 Jahre behandelt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 91 Monaten zeigte sich, dass der Wechsel auf Exemestan zu einer signifikanten Verbesserung des rezidivfreien Überlebens geführt hatte (Risikoreduktion um 18 %, absoluter Unterschied 4,4 % nach 8 Jahren). Das metastasenfrem Überleben war mit der sequenziellen Therapie besser, weiterhin zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei den ER+/unbekannt-Patientinnen (Risikoreduktion um 14 %, absoluter Unterschied nach 8 Jahren 2,4 %).

Die ARNO-ABCSG-Studie (Jakesz et al. 2005) hatte ein ähnliches Design, wobei eine 5-jährige Tamoxifentherapie mit der Sequenz Tamoxifen → Anastrozol verglichen wurde. Auch in dieser Untersuchung ergab sich nach einer Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten ein Unterschied im rezidivfreien Überleben zugunsten der sequenziellen Therapie (Risikoreduktion um 40 %, absoluter Unterschied 3,1 % nach 3 Jahren). Wiederum war auch das metastasenfrem Überleben bei den „Switch-Patientinnen“ besser. In einer Auswertung von Kaufmann et al. (2007) zeigte sich durch den sequenziellen Ansatz nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten auch eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,53, CI 0,28–0,99, $p=0,045$).

In einer Metaanalyse, die von Gray et al. 2018 in San Antonio präsentiert wurde, wurden die Daten von 22.192 Frauen aus 11 randomisierten Studien ausgewertet, die nach fünf oder mehr Jahren einer endokrinen Therapie einen Aromataseinhibitor erhielten. Die Größe der Wirksamkeit einer erweiterten endokrinen Therapie war abhängig von der Art der vorherigen endokrinen Therapie. Die Risikoreduktion für ein Rezidiv nach 5 Jahren war nach einer alleinigen Vortherapie mit Tamoxifen 35 % nach einer Vortherapie mit einem Aromatasehemmer allein oder mit Tamoxifen in Sequenz nur noch 20 %. Weiterhin war die Größe des Benefits einer erweiterten adjuvanten endokrinen Therapie abhängig vom Rezidivrisiko, nach 5 Jahren z. B. charakterisiert durch den initialen Nodalbefall, sodass der absolute Unterschied bei N0/N1–3/N4 + 0,9 %/3,8 %/7,7 % zugunsten der längeren Therapie betrug (Gray et al. 2018).

31.3.4.3 Erweiterte adjuvante Therapie über 10 Jahre

Insofern sollte die Entscheidung für eine längere endokrine adjuvante Therapie von der Vortherapie und dem Rezidivrisiko individuell festgelegt werden. Faktoren, die ein erhöhtes Rezidivrisiko nach 5 Jahren anzeigen, sind neben dem Nodalbefall die Tumorgöße und das Grading (Burstein et al. 2018; Liedtke et al. 2018). Insbesondere dann auch, wenn die Patientin wenig Nebenwirkung durch die endokrine Therapie erleidet. In der In der MA.17R-Studie (Goss et al. 2016) wurde die Idee der verlängerten adjuvanten Therapie – nach 5 Jahren Therapie mit Letrozol oder Tamoxifen – überprüft. Die 1918 in die Studie eingeschlossenen Frauen erhielten über 5 Jahre entweder Letrozol oder ein Placebo. Die Studie konnte eine Verbesserung des 5-Jahres-krankheitsfreien Überlebens bzw. des Auftretens von kontralateralem Brustkrebs in der Letrozol-Gruppe (95 % versus 91 %) zeigen (HR 0,66; $p=0,01$). Einen signifikanten Unterschied

im 5-Jahres-Überleben der beiden Gruppen gab es nicht (93 % Letrozol-Gruppe, 94 % Placebo-Gruppe; HR 0,97; $p=0,83$). In der Gruppe, die eine verlängerte Letrozol-Therapie erhielt, gab es ein erhöhtes Auftreten von Frakturen, Knochenschmerzen oder Osteoporose, ohne dass es einen signifikanten Unterschied in der Lebensqualität der beiden Gruppen gab.

31.3.4.4 Vergleich unterschiedlicher Aromatasehemmer als adjuvante endokrine Therapie

In der MA 27-Studie wurden 7576 postmenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptorpositivem primärem Mammakarzinom zwischen 2003 und 2008 zu den Aromatasehemmern Anastrozol oder Exemestan jeweils über 5 Jahre randomisiert. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich DFS und OS. Die ersten 1635 Patientinnen wurden in einer zweiten Randomisierung zu dem COX2-Hemmer Celecoxib oder Placebo randomisiert; aufgrund von Sicherheitsbedenken (kardiale Ereignisse unter COX2-Hemmern) wurde dieser Studienteil 2004 geschlossen (Goss et al. 2013).

31.3.4.5 Nebenwirkungsprofile

Endokrine Therapien zeichnen sich im Allgemeinen durch eine gute Verträglichkeit aus. Häufige Nebenwirkungen endokriner Therapien sind klimakterische Symptome, die in den meisten Studien unter AI-Therapie im Vergleich zu Tamoxifen etwas seltener waren (z. B. ATAC 35,7 % vs. 40,9 % oder BIG 33,6 % vs. 38,1 %). Auch gynäkologische Symptome wie Ausfluss oder vaginale Blutungen waren unter AI-Therapie seltener. Andere gynäkologische Symptome allerdings – wie vaginale Trockenheit und Dyspareunie – wurden häufiger bei den mit AI behandelten Patientinnen beobachtet. Die Rate an Endometriumkarzinomen war unter AI seltener (ATAC

0,2 % vs. 0,8 %, BIG 0,2 % vs. 0,4 %), ebenso wie Thrombosen bzw. Thrombembolien (ATAC 2,8 % vs. 4,5 %; BIG 1,0 % vs. 2,4 %). Häufiger beobachtete Nebenwirkungen unter AI-Therapie waren Myalgien bzw. Arthralgien (ATAC 26 % vs. 29 %; IES 22 % vs. 15 %).

Der Einsatz von AI ist mit einem erhöhten Osteoporoserisiko bzw. einer erhöhten Frakturrate assoziiert.

Aktuelle Daten deuteten darauf hin, dass durch eine 6-monatliche Gabe des Bisphosphonats Zoledronat die Abnahme der Knochendichte jedoch verhindert werden kann (siehe unten, ► Abschn. 31.6).

Die bisher vorliegenden Daten reichen nicht aus, um den Einfluss der AI auf kardiovaskuläre Erkrankungen zu beurteilen. Die Anzahl kardialer Ereignisse war für Anastrozol, Exemestan und Letrozol gegenüber Tamoxifen gering erhöht. In der MA17-Studie, in der Letrozol mit einer Placebotherapie verglichen wurde, ergab sich jedoch keine erhöhte Rate kardiovaskulärer Ereignisse. Die z. T. kurzen Nachbeobachtungszeiten und die unterschiedlichen Definitionen kardiovaskulärer Ereignisse lassen noch keine endgültige Bewertung zu. Da beim Vergleich von Placebogabe und AI keine signifikanten Unterschiede der kardiovaskulären Ereignisse gesehen wurden, könnte möglicherweise auch ein protektiver Effekt des Tamoxifens für diesen Vorteil verantwortlich sein.

31.3.4.6 Adjuvante endokrine Therapie prämenopausal

Ungefähr 1/3 der Mammakarzinompatientinnen sind bei Primärdiagnose prämenopausal, bei ca. 60 % sind die Hormonrezeptoren positiv. In Analysen der EBCCTG zeigte sich, dass eine 5-jährige Behandlung mit **Tamoxifen** auch bei der prämenopausalen Hormonrezeptor-positiven Patientin eine effektive Therapie darstellt (Reduktion der Rezidiv- und Mortalitätsraten waren unabhängig vom Alter).

Weiterhin führten auch **hormonablative Verfahren** (Ovarektomie, Strahlentherapie

oder GnRH-Analoga-Therapie) zu einer Verbesserung sowohl des rezidivfreien als auch des Gesamtüberlebens. Bei Patientinnen unter 50 Jahren ergab sich durch hormonablative Verfahren im Vergleich zu keiner Therapie eine Reduktion der Rezidiv- und Mortalitätsrate um jeweils 29 % (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2005). Der Effekt hormonablativer Verfahren war allerdings – im Gegensatz zu Tamoxifen – nicht mehr eindeutig nachweisbar, wenn eine Chemotherapie vorangegangen war.

Daten einer 2007 durchgeführten Metaanalyse zur Wertigkeit der hormonablativen Therapie mit GnRH-Analoga zeigen auch eine signifikante Verbesserung des DFS und Gesamtüberlebens im Vergleich zu keiner Therapie. Die zusätzliche Gabe eines GnRH-Analogons zu Tamoxifen konnte in dieser Analyse weder das DFS noch das OS im Vergleich zu einer alleinigen Tamoxifentherapie signifikant verbessern (LHRH-agonists in EBCOG 2007).

In der SOFT-Studie wurde die Wertigkeit einer zusätzlichen ovariellen Suppressionstherapie (OFS) zu Tamoxifen oder Exemestan weiter untersucht. In dieser Studie wurden Patientinnen entweder zu Tamoxifen alleine (1015 Patientinnen), zu OFS plus Tamoxifen (1018 Patientinnen) oder zu OFS plus Exemestan (1014 Patientinnen) randomisiert (Francis et al. 2015). Nach einem Follow-up von 67 Monaten war das - Jahres-krankheitsfreie Überleben in der Tamoxifen-OFS-Gruppe 86,6 %, in der Tamoxifen-Gruppe 84,7 % und damit nicht signifikant unterschiedlich. In der Exemestan-OFS-Gruppe war das krankheitsfreie Überleben zwar mit 89 % besser, aber dies spiegelte sich nicht im 5-Jahres-Gesamtüberleben wider (Exemestan plus OFS 95,1 % vs. Tamoxifen plus OFS 96,7 %).

Für eine Untergruppe zeigte sich jedoch ein klarer Vorteil. Patientinnen unter 35 Jahren, die auch nach der Chemotherapie noch prämenopausal waren, profitierten von der OFS zur endokrinen Therapie. 223 der eingeschlossenen Patientinnen waren unter

35 Jahre alt und 94 % waren weiterhin prämenopausal nach der Chemotherapie. Die 5-Jahres-Rückfallquote wurde durch die Hinzunahme der OFS von 32,3 % bei den Patientinnen, die Tamoxifen alleine erhielten, auf 21,1 % in der Gruppe Tamoxifen und OFS und 16,6 % in der Gruppe Exemestan und OFS gesenkt. Allerdings unter Inkaufnahme vermehrter unerwünschter Wirkungen wie Hitzewallungen, Osteoporose und Bluthochdruck.

Um der Fragestellung, ob, wenn eine OFS gegeben wird, diese besser mit Exemestan oder Tamoxifen kombiniert werden sollte, wurden die TEXT- und die SOFT-Studie kombiniert ausgewertet. In die TEXT-Studie waren 2672 prämenopausale Patientinnen eingeschlossen worden, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten und bereits während der Chemotherapie ein OFS. Die Patientinnen wurden im Median für 68 Monate beobachtet. Zusammen mit der SOFT-Studie konnten so die Daten von 5738 Patientinnen ausgewertet werden. Nach 5 Jahren Beobachtungszeitraum waren im Tamoxifen-Arm 87,3 % Patientinnen krankheitsfrei und im Exemestan-Arm 91,1 % (HR 0,72; 95 % CI 0,6–0,85; $p < 0,001$). Allerdings zeigte sich kein Vorteil für das Gesamtüberleben (HR 1,14; 95 % CI 0,86–1,51). Somit ergibt sich für prämenopausale Patientinnen auch in den AGO-Richtlinien eher die Empfehlung die ovarielle Suppression mit Tamoxifen als mit einem AI zu kombinieren (Liedtke et al. 2018).

➤ **Bei Patientinnen unter 35 Jahren oder Patientinnen, die ein hohes Risiko für eine Fernmetastasierung oder ein Rezidiv haben, sollten eine OFS erhalten.**

31.4 Adjuvante Immuntherapie

Bei ungefähr 20 % der Mammakarzinome ist der HER2-Rezeptor relevant überexprimiert, wobei dies hauptsächlich durch eine Amplifikation des HER2-neu-Gens verursacht wird. Die HER2-neu-Überexpression

charakterisiert einen aggressiveren Tumortyp mit verkürztem rezidivfreiem Überleben und schlechterem Gesamtüberleben. Ob eine therapierelevante Überexpression von HER2-neu vorliegt, kann auf Proteinebene mittels Immunhistochemie (Dako-Test 3+) und auf chromosomaler Ebene mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung überprüft werden.

Die Überexpression von HER2 auf dem Tumor ist eine Indikation für eine neoadjuvante Chemotherapie und die zusätzliche Gabe des Antikörpers Trastuzumab, der seit 2010 in Deutschland zugelassen ist. Zusätzlich sollte je nach Risikokonstellation zusätzlich Pertuzumab neoadjuvant gegeben werden (s. unten) und ggf. in Kombination mit Trastuzumab postoperativ weiter gegeben werden, so dass die Patientin insgesamt ein Jahr lang eine HER2-gerichtete Therapie erhält (von Minckwitz et al. 2018).

In der KATHERINE-Studie wurde die Fragestellung untersucht, ob Patientinnen, die durch eine neoadjuvante Chemotherapie + Anti-HER2-Therapie (zumeist Trastuzumab, aber auch z. T. duale Blockade mit Pertuzumab oder Lapatinib) keine pathologische Komplettremission erreichten, eine bessere Prognose haben, wenn sie Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) postneoadjuvant im Vergleich zur Fortführung von Trastuzumab erhalten hatten.

In diese Phase-3-Studie wurden 1486 Patientinnen mit frühem Brustkrebs eingeschlossen, die eine neoadjuvante Chemotherapie bekamen, die mindestens ein Taxan und Trastuzumab enthielt. Die Patientinnen durften ein Anthrazyklin und auch Pertuzumab erhalten haben. Alle Patientinnen hatten entweder in den Lymphknoten oder der Brust Tumorreste im OP-Präparat. Innerhalb von 12 Wochen nach der OP wurden die Patientinnen zu T-DM1 (3,6 mg/kg alle 3 Wochen) oder der Weitergabe von Trastuzumab (6 mg/kg alle 3 Wochen) für 14 Zyklen randomisiert. Endpunkt der Studien war das krankheitsfreie Überleben. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse hatten 91 (12,2 %) der Patientinnen der

TDM1-Gruppe einen Rückfall erlitten oder waren verstorben und 165 (22,2 %) Patientinnen in der Trastuzumab-Gruppe. Das 3-Jahres-krankheitsfreie Überleben war in der TDM1-Gruppe signifikant besser: 77,0 % in der Trastuzumab-Gruppe vs. 88,3 % in der TDM1-Gruppe ($p < 0,001$). Im Bezug auf die Sicherheit der Therapie gab es im T-DM1-Arm (erwartet) ein erhöhtes Auftreten von unerwünschten Wirkungen. Im T-DM1-Arm gab es ein erhöhtes Auftreten von Grad-3-Thrombozytopenien (6 % vs. 0,3 %) und Neuropathien (2 % vs. 0 %).

In der **metastasierten Situation** hatte sich bereits gezeigt, dass mit Trastuzumab bei Patientinnen mit therapierelevanter Überexpression in der Monotherapie objektive Ansprechraten bis 40 % erzielt werden konnten. In 2 randomisierten Studien in der First-line-Therapie bei metastasiertem Mammakarzinom konnte nachgewiesen werden, dass mit der Kombination aus Chemotherapie mit Trastuzumab im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie nicht nur die Ansprechraten und das progressionsfreie Überleben, sondern auch das Gesamtüberleben besser waren (Slamon et al. 2001; Love et al. 2003).

Basierend auf diesen Ergebnissen wurden mehrere Studien initiiert, die die Wertigkeit von Trastuzumab auch in der adjuvanten Situation überprüft haben. In 3 Studien (NSABP B31, NCCTG 9831 und BCIRG 006) war das Chemotherapieregime vorgegeben und bestand aus einer Anthrazyklin-Taxan-Kombination. Im Trastuzumab-Arm wurde die Substanz entweder nach Beendigung der Chemotherapie oder parallel zum Taxan gegeben (insgesamt über 1 Jahr) (Perez et al. 2010; Slamon et al. 2009; Romond et al. 2005). In der HERA-Studie (Piccart-Gebhart et al. 2005) konnten Patientinnen mit unterschiedlichsten Chemotherapieregimes behandelt werden, bevor die Randomisierung zu einem der 3 Therapiearme erfolgte (kein Trastuzumab, Trastuzumab über 1 oder 2 Jahre). Da eine Zwischenanalyse einen signifikanten Vor-

teil für die Patientinnen, die Trastuzumab erhielten, wurde allen Patientinnen, die nicht in einem der Trastuzumab-Arme waren, der Wechsel zu einer Trastuzumab-Therapie angeboten. Dies erschwerte die Auswertung der Studie, dennoch zeigten die Ergebnisse klar, dass durch eine Therapie mit Trastuzumab das Risiko eines Rezidivs um 24 % ($HR = 0,76$) und das Risiko, an der Brustkrebserkrankung zu versterben, um 24 % ($HR 0,76$) gesenkt wurde (Goldhirsch et al. 2013b).

Eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens durch eine zweijährige Therapie konnte die HERA-Studie nicht zeigen, jedoch ein höheres Auftreten von kardialen Ereignissen durch eine verlängerte Therapie.

Auch in der FIN-HER-Studie (Joensuu et al. 2009) wurde die Gabe von Trastuzumab in der Adjuvantz überprüft. Allerdings erhielten die HER2-positiven Patientinnen nur 9 Wochen lang Trastuzumab oder Placebo parallel zur Chemotherapie mit 3 Zyklen Docetaxel oder 9-wöchentlichen Gaben von Vinorelbin, je nach Randomisierung. Alle Patientinnen erhielten anschließend noch eine Chemotherapie mit FEC. Auch die FIN-HER-Studie konnte den positiven Nutzen von Trastuzumab belegen.

In der PACS 04-Studie (Spielmann et al. 2009) wurden Patientinnen zuerst zu einer Anthrazyklin-haltigen oder Anthrazyklin-Taxan-haltigen Therapie randomisiert. HER2-positive Patientinnen wurden nachfolgend zu einer sequenziellen Trastuzumab-Therapie über 1 Jahr oder keiner weiteren Therapie randomisiert.

Mehrere Studien haben auch eine einjährige mit einer 6-monatigen Herceptin-Therapie untersucht, wobei sich keine eindeutige Unterlegenheit gezeigt hat, so dass nach wie vor die einjährige Therapie mit Herceptin der Standard ist.

Die mediane Nachbeobachtungszeit lag zwischen 1 und 3 Jahren, und die Rezidivreduktion lag bei allen Studien ungefähr bei 50 %. In einzelnen Studien hat sich dieser Vorteil im rezidivfreien Überleben auch

schon in einem signifikanten Überlebensvorteil durch die 1-jährige Trastuzumab-Therapie widerspiegelt.

- **Durch die adjuvante Trastuzumab-Therapie wird das rezidivfreie und metastasenfreie Überleben bei HER2-positivem Tumor signifikant verbessert. Bei HER2-positivem Tumor wird eine adjuvante Trastuzumab-Therapie über ein Jahr empfohlen.**

Zu beachten ist, dass unter dieser Therapie v. a. nach Anthrazyklin-Vorthherapie häufiger kardiotoxische Ereignisse beobachtet wurden (Tan-Chiu et al. 2005). Daher sollten alle Patientinnen, die eine HER2-gerichtete Therapie erhalten, alle 3 Monate ein Herzecho bekommen.

Neben Trastuzumab steht jetzt mit dem Tyrosinkinasehemmer Lapatinib noch eine andere Anti-HER2-Substanz zur Verfügung, welche in der metastasierten Situation Wirksamkeit nach Herceptinversagen gezeigt hat (Goss et al. 2013). Lapatinib wurde in einer großen adjuvanten internationalen Studie (ALTTO-Studie, Ergebnisse stehen noch aus) bei Patientinnen mit HER2-positiver Erkrankung untersucht, wobei eine 1-jährige Therapie mit Trastuzumab mit einer alleinigen Lapatinib-Therapie oder einer Kombination bzw. Sequenz, bestehend aus Trastuzumab und Lapatinib bzw. Trastuzumab, gefolgt von Lapatinib, vergleichend untersucht wurde.

In der Neo-ALTTO-Studie (Piccart-Gebhart et al. 2005) zeigte sich bei HER2-positiven Patientinnen eine signifikant höhere pCR-Rate, wenn sowohl Trastuzumab als auch Lapatinib zusätzlich zu Paclitaxel neoadjuvant gegeben wurden im Vergleich zur alleinigen Gabe von Trastuzumab oder Lapatinib zu Paclitaxel.

In der Neosphere-Studie (Goldhirsch et al. 2013b) konnte durch die ausschließliche Gabe der beiden Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab ohne Chemotherapie bei 17 % der Patientinnen eine pCR gesehen werden. Pertuzumab bindet wie Trastuzumab an die extrazelluläre

Komponente des HER2-Rezeptors, allerdings liegt die Bindungsstelle von Pertuzumab an einer anderen Domäne des HER2-Rezeptors. Dadurch wird die sehr wachstumssignalaktive HER2-HER3-Dimerisierung verhindert.

Patientinnen, die im Rahmen der ADAPT-Studie Trastuzumab, Pertuzumab und Paclitaxel erhielten, hatten eine pCR-Rate von 90,4 %. Patientinnen, die eine alleinige duale Blockade erhalten hatten, hatten lediglich eine pCR-Rate von 34,4 % (Nitz et al. 2016). Auf eine Chemotherapie kann also nach dem derzeitigen Stand der Forschung bei HER2-positiven Patientinnen nicht verzichtet werden, wenn auch in Studien nach Möglichkeiten der Deeskalation gesucht wird.

- **HER2-positive Patientinnen sollten eine neoadjuvante Chemotherapie mit Trastuzumab und je nach Risikosituation mit Trastuzumab und Pertuzumab erhalten.**

31.5 Bisphosphonate

- ❗ **Cave**
Bei einer Fernmetastasierung des Mammakarzinoms ist das Skelettsystem das am häufigsten betroffene Organsystem.

Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass zum Zeitpunkt der Primärdiagnose vielfach bereits Tumorzellen im Knochenmark vorhanden waren (Braun et al. 2005). Daher wurde postuliert, dass Bisphosphonate, die die Osteoklastentätigkeit hemmen, auch als adjuvante Therapie wirksam sein können.

Eine Metaanalyse (Coleman et al. 2014) mit 18.766 Frauen, die bei frühem Brustkrebs im Rahmen von klinischen Studien zusätzlich zur endokrinen Therapie über 2–5 Jahre Bisphosphonate oder ein Placebo/eine klinische Kontrolle erhalten hatten, zeigte bei der Subgruppen, dass bei postmenopausalen Frauen ein positiver Aspekt erzielt werden konnte. 422 (6,3 %) der 6649 Patientinnen, die Bisphosphonate erhielten, hatten eine Fraktur im

Vergleich zu 487 (7,3 %) der 6692 Patientinnen in der Kontrollgruppe (RR 0,85, 95 % CI 0,75–0,97; $2p=0,02$). Das 5-Jahres-Risiko für eine Fraktur wurde somit von 6,3 % auf 5,1 % gesenkt mit wenig Effekt im ersten Therapiejahr und dem meisten Effekt im zweiten bis vierten Jahr.

Zudem konnte gezeigt werden, dass durch die adjuvante Gabe von Bisphosphonaten bei postmenopausalen Frauen das Risiko für das Auftreten eines Brustkrebsrezidivs (Risikoreduktion (RR) 0,86, 95 % CI 0,78–0,94; $2p=0,002$), von Fernmetastasen (RR 0,82, CI 0,74–0,92; $2p=0,0003$) oder Knochenmetastasen (RR 0,72, CI 0,60–0,86; $2p=0,0002$) sowie die Brustkrebssterblichkeit (RR 0,82, CI 0,73–0,93; $2p=0,002$) gesenkt wird. Bei den postmenopausalen Frauen war der absolute Therapievorteil durch die Bisphosphonate-Gabe in Bezug auf das Auftreten von Knochenmetastasen 2,2 % (95 % CI 0,6–3,8) (10-Jahres-Risiko 6,6 % vs. 8,8 %; RR 0,72, 95 % CI 0,60–0,86; $2p=0,0002$) und in Bezug auf die Brustkrebssterblichkeit 3,3 % (95 % CI 0,8–5,7) (10-Jahres-Risiko 14,7 % vs. 18,0 %; RR 0,82, CI 0,73–0,93; $2p=0,002$).

31.6 Zusammenfassung und Empfehlungen

- **Anthrazyklin-Taxan-haltige Regimes** sind fest etabliert in der adjuvanten Chemotherapie des Mammakarzinoms. Die **Taxane** können in Sequenz oder in Kombination mit Anthrazyklinen gegeben werden.
- Molekular und genbasierte Assays zur besseren individuellen Behandlung haben an klinischer Bedeutung gewonnen.
- **Aromatasehemmer** sind bei der Mehrzahl der postmenopausalen Patientinnen Bestandteil der adjuvanten endokrinen Therapie. Aromatasehemmer können primär, zu Beginn über die gesamte Therapie-dauer oder nach 2 Jahren gefolgt von Tamoxifen, oder in Sequenz nach 2 Jahren Tamoxifen eingesetzt werden. Die Wahl der Behandlungsstrategie sollte individuell auch unter Berücksichtigung der möglichen Nebenwirkungen gewählt werden. Bisher zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Effektivität der einzelnen Aromatasehemmer in der adjuvanten Situation.
- Standardtherapie bei der prämenopausalen hormonrezeptorpositiven Patientin ist momentan die 5-jährige **Tamoxifen-therapie**, die je nach Risikoprofil und Alter (sehr junge Patientin, High-risk-Erkrankung, keine Amenorrhö nach Chemotherapie) noch durch eine hormonablativ Therapie ergänzt werden soll.
- Patientinnen mit einem hohen Risiko, die die endokrine Therapie gut vertragen, kann eine endokrine Therapie über 7–10 Jahre empfohlen werden
- Bei der Patientin mit HER2-neu-positivem Tumor hat sich die neoadjuvante Therapie mit **Trastuzumab plus Chemotherapie** und anschließende Komplettierung der Trastuzumab-Therapie über 1 Jahr etabliert. Zudem sollte je nach Risikosituation **Pertuzumab** neoadjuvant und ggf. adjuvant gegeben werden. Die verlässliche Bestimmung der HER2-Expression ist Voraussetzung für eine richtige Therapieentscheidung. Eine einjährige Anti-HER2-Therapie ist der übliche Standard.
- **Bisphosphonate** haben in einer Metaanalyse in der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen eine Verminderung der Frakturrate gezeigt, zusätzlich waren auch weniger Rezidive bei Bisphosphonattherapie beobachtet worden. Bisphosphonate können bei postmenopausalen Patientinnen adjuvant (auch wenn die Ovarfunktion durch eine OFS ausgeschaltet wurde) v. a. auch aus Gründen der Knochengesundheit eingesetzt werden.



Die jährlich aktualisierten Behandlungsrichtlinien zur adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms können unter ► www.ago-online.org eingesehen werden.

Literatur

- Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H (2012) First results of the NeoLTTO trial (BIG 01-06/EGF 106903): lapatinib with Trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoLTTO): a randomized open label multicenter phase 3 trial. *Lancet* 379(9816):633–640
- Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B et al (2006) Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *J Clin Oncol* 24(13):2019–2027
- Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, Forbes JF, Coates AS, Jones SE et al (2012) Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol* 30(7):709–717
- Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC, et al (2005) A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med*. 353(8):793–802. ► <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa050434>
- Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al (2018) Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor–positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 37(5):423–438. ► <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01160>
- Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsy P, Krappmann K et al (2016) Comparison of endopredict and epclin with oncotype dx recurrence score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Natl Cancer Inst* 108(11):djw149
- Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al (2016) 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 375(8):717–729. ► <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602253>
- Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ et al (2003) Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia. *J Clin Oncol* 21(8):1431–1439
- Coleman R, Cameron D, Dodwell D, Bell R, Wilson C, Rathbone E et al (2014) Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: Final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15(9):997–1006
- Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al (2015) Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 372(5):436–446. ► <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1412379>
- De Laurentiis M, Cancellò G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, et al (2008) Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 26(1):44–53. ► <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18165639>
- Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, De Laurentiis M, Boni C, Cavazzini G, et al (2015) Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 385(9980):1863–1872. ► <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25740286>
- Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, De Laurentiis M, Boni C, Cavazzini G, et al (2018) Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 385(9980):1863–1872. ► <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614620481> ([Internet] 2015 May 9 [cited 2018 Feb 21])
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365(9472):1687–1717
- EBCTCG (2012) Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379(9814):432–444. ► <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3273723/>
- Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, Chap L, Pawlicki M, Martin M, et al (2009) BCIRG 005 main efficacy analysis: a phase III randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC → T) in women with Her-2/neu negative axillary lymph node positive early breast cancer. *Cancer Res* 69(2):77. ► http://cancerres.aacrjournals.org/content/69/2_Supplement/77.abstract
- Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher E et al (1998) Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16(8):2672–2685
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC et al (2012) Efficacy and safety of neo-adjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a

- randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13(1):25–32
- Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B et al (2013a) Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 24(9):2206–2223
- Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, De Azambuja E, Procter M, Suter TM et al (2013b) 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 382(9897):1021–1028
- Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al (2016) Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 375(3):209–219. ► <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1604700>
- Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Ellis MJ, Sledge GW, Budd GT, et al (2013) Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27 – a randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 31(11):1398–1404. ► <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3612593/>
- Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M et al (2016a) West German study group phase III planB trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol* 34(20):2341–2349
- Gluz O, Liedtke C, Huober J, Peyro-Saint-Paul H, Kates RE, Kreipe HH et al (2016b) Comparison of prognostic and predictive impact of genomic or central grade and immunohistochemical subtypes or IHC4 in HR+/HER2- early breast cancer: WSG-AGO EC-Doc Trial. *Ann Oncol* 27(6):1035–1040
- Gray R (EBCTCG) et al (2018) Extended aromatase inhibitor treatment following 5 or more years of endocrine therapy: a metaanalysis of 22192 women in 11 randomised trials. *SABCS G53-03*
- Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S et al (2003) Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 21(6):976–983
- Huober J, Von Minckwitz G, Denkert C, Tesch H, Weiss E, Zahm DM et al (2010) Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat* 124(1):133–140
- L in EBCOG (2007) Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 369(9574):1711–1723. ► <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673607607788>
- Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ et al (2009) Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of us oncology research trial 9735. *J Clin Oncol* 27(8):1177–1183
- Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R et al (2009) Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer trial. *J Clin Oncol* 27(34):5685–5692
- Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C et al (2005) Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 366(9484):455–462
- Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, Eidtmann H, Gademann G, Zuna I et al (2007) Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 study. *J Clin Oncol* 25(19):2664–2670
- Liedtke C, Jackisch C, Thill M, Thomssen C, Müller V, Janni W, AGO Breast Committee (2018) AGO recommendations for the diagnosis and treatment of patients with early breast cancer: update 2018. *Breast Care* 13:196–208. ► <https://doi.org/10.1159/000489329>
- Love RR, Duc NB, Havighurst TC, Mohsin SK, Zhang Q, DeMets DL et al (2003) HER-2/neu overexpression and response to oophorectomy plus tamoxifen adjuvant therapy in estrogen receptor-positive premenopausal women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 21(3):453–457
- Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al (2010) Adjuvant Docetaxel for High-Risk, Node-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 363(23):2200–2210. ► <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0910320>
- Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, Du Bois A, Thomssen C, Kurbacher C et al (2010) Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol* 28(17):2874–2888

- Nitz U, Gluz O, Christgen M, Grischke E-M, Augustin D, Kümmel S, et al (2016) Final analysis of WSG-ADAPT HER2+/HR- trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12-weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab + pertuzumab ± weekly paclitaxel in HER2+/HR- early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 34(15):518. ► http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.518
- Perez E, Suman V, Davidson N, Gralow J, Kaufman P, Ingle J, et al (2010) Results of chemotherapy alone, with sequential or concurrent addition of 52 weeks of Trastuzumab in the NCCTG N9831 HER2-positive adjuvant breast cancer trial. *Cancer Res* 69(24):80. ► https://cancerres.aacrjournals.org/content/69/24_Supplement/80.short
- Petrelli F, Cabiddu M, Coinu A, Borronovo K, Ghilardi M, Lonati V et al (2015) Adjuvant dose-dense chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 151(2):251–259
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al (2005) Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353(16):1659–1672. ► <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa052306>
- Rea D, Hasenburger A, Seynaeve C, Jones S, Vannetzel J, Paridaens R, et al (2009) Five years of exemestane as initial therapy compared to 5 years of tamoxifen followed by exemestane: the TEAM trial, a prospective, randomized, phase III trial in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. *Cancer Res* 69(24):11 LP-11. ► http://cancerres.aacrjournals.org/content/69/24_Supplement/11.abstract
- Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlersten B, Mauriac L et al (2011) Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8·1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 12(12):1101–1108
- Romond EH, Perez E, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE et al (2005) Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353(16):1673–1684
- Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al (2008) Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 358(16):1663–1671. ► http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18420499
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al (2015a) Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 373(21):2005–2014. ► <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1510764>
- Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, et al (2015b) Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 33(21):2353–2360. ► <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4500829/>
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344(11):783–792. ► <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200103153441101>
- Slamon D et al (2009) BCIRG 006 Phase 3 trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2 – amplified e. *Cancer Res Abstr* 69(24 Suppl)
- Spielmann M, Roché H, Delozier T, Canon J-L, Romieu G, Bourgeois H, et al (2009) Trastuzumab for patients with axillary-node – positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 27(36):6129–6134. ► <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.0946>
- Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Ewer M, Keefe D et al (2005) Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast can. *J Clin Oncol* 23(31):7811–7819
- Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C et al (2016) Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17(3):345–356
- Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M et al (2014) Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15(7):747–756
- von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M et al (2018) Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 380(7):617–628

Mammakarzinomrezidiv und metastasiertes Mammakarzinom

Eva J. Kantelhardt, Martina Vetter und Hans-Georg Strauß

- 32.1 Einleitung – 422**
- 32.2 Prävention und Prognosefaktoren – 422**
- 32.3 Lokoregionäres Rezidiv – 423**
- 32.4 Kontralaterales Karzinom – 424**
- 32.5 Nachsorge bei primär behandeltem Mammakarzinom – 425**
- 32.6 Das metastasierte Mammakarzinom – 425**
 - 32.6.1 Untersuchungen in der metastasierten Situation – 425**
 - 32.6.2 Therapie der Metastasen – 426**
- 32.7 Zukünftige Entwicklungen und offene Forschungsfragen – 434**
- 32.8 Zusammenfassung und Empfehlungen – 434**
 - Literatur – 435**

32.1 Einleitung

Etwa 1/4 der Patientinnen mit diagnostiziertem Mammakarzinom erleiden im Verlauf der Erkrankung trotz adjuvanter Therapie ein Rezidiv. Die Rezidivrate und die Mortalität konnten beim Mammakarzinom in den letzten Jahren durch verbesserte Früherkennung, konsequente adjuvante Chemotherapie, endokrine Therapie sowie die zielgerichteten Substanzen deutlich gesenkt werden. Die Hälfte der Rezidive tritt in den ersten 5 Jahren nach der Operation auf. Es sind aber auch Rezidive bis zu 20 Jahre nach der primären Operation beschrieben. Rezidive können lokoregionär oder systemisch als sog. Fernmetastasen auftreten. Das metastasierte Mammakarzinom ist von Einzelfallberichten abgesehen eine nicht heilbare Erkrankung.

Das relative Überleben nach Primär-diagnose des Mammakarzinoms liegt nach 5 Jahren bei 88 % (Robert Koch-Institut 2010). Bei der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms sollen eine möglichst hohe Lebensqualität mit wenigen Symptomen erhalten bzw. Symptome der Erkrankung gelindert werden.

Die Bewertung der Diagnostik und Therapie wird im Folgenden analog der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) vorgenommen (► www.ago-online.de; ■ Tab. 32.1).

32.2 Prävention und Prognosefaktoren

Eine Prävention des Wiederauftretens des Mammakarzinoms liegt im sinnvollen, gezielten Einsatz der adjuvanten bzw. neo-adjuvanten Therapie (► Kap. 31). Neben den medizinischen Therapieoptionen sollte der Patientin zu einer ausgewogenen Ernährung (keine extremen Diäten) mit Anstreben oder Beibehalten eines normalen BMI geraten werden; dies führte in Studien zu signifikant längerem Überleben ohne Rezidiv. Regelmäßige sportliche Aktivität (3–5 h pro Woche) entsprechend der Belastung beim „walking“ zeigte in großen retrospektiven Studien ebenso eine Verringerung des Wiederauftretens wie ein verlängertes Überleben der Patientin.

Prognosefaktoren erlauben eine Vorhersage auf das krankheitsfreie oder Gesamtüberleben ohne weitere Therapie, **prädiktive Faktoren** auf das Ansprechen einer bestimmten Therapie. Im Rahmen der Qualitätskriterien für prognostische und prädiktive Faktoren, sollte jedem Parameter ein biologisches Modell zugrunde liegen, es sollte eine standardisierte Bestimmung mit einer Qualitätssicherung etabliert sein. Im Idealfall wurde die klinische Relevanz als primäres Zielkriterium in einer prospektiven Studie validiert, mittlerweile führen auch Validierungsstudien an archiviertem FFPE-Material zum Level of Evidence I (Simon et al. 2009), jedoch

■ Tab. 32.1 Bewertung von Diagnostik und Therapie nach der Kommission Mamma der AGO 2018

++	Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist für die Patientin von großem Vorteil, sie kann uneingeschränkt empfohlen werden und sollte durchgeführt werden
+	Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist für die Patientin von eingeschränktem Vorteil und kann durchgeführt werden
+/-	Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention hat bisher keinen Vorteil gezeigt und kann in Einzelfällen durchgeführt werden. Aufgrund der Datenlage kann keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden
-	Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention kann für die Patientin von Nachteil sein und sollte eher nicht durchgeführt werden
--	Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist von Nachteil und sollte auf jeden Fall vermieden bzw. unterlassen werden

kann die retrospektive Validierung von Biomarkern verzerrt werden. Die klinische Relevanz im Rahmen der Therapieentscheidung bleibt weiterhin gefordert.

Etablierte **Prognosefaktoren** bei Diagnosestellung zur Abschätzung des krankheitsfreien oder Gesamtüberleben:

- Tumorgröße
- Lymphknotenstatus
- Vorliegen von Fernmetastasen
- Histologischer Typ
- Grading (Elston & Ellis)
- Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße
- pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie
- Übergewicht (BMI >30 kg/m²)
- Resektionsstatus
- Estrogen- und Progesteronrezeptorstatus
- HER2-Status
- uPA/PAI-1 bei N0-Patientinnen
- Proliferationsmarker Ki-67
- Alter der Patientin

Die traditionellen etablierten Prognosefaktoren sind – neben dem Alter – durch die histopathologische Aufarbeitung einfach zu bestimmen und routinemäßig vom Pathologen abzufordern. Aktuelle verfügbare Genexpressions-tests haben sehr klare Indikationen und sollten bevorzugt in Studien eingesetzt werden. Hier sind die 70 gene signature (MammaPrint®), 21 gene recurrence score (Oncotype DX®), 8 gene signature (Endopredict®) und PAM50 (Prosigna®) zu nennen (► Kap. 31).

32.3 Lokoregionäres Rezidiv

Beim lokoregionären Rezidiv des Mammakarzinoms handelt es sich um ein Ereignis, welches kurativ behandelt werden kann. Das Rezidiv kann in der Brust nach brusterhaltender Operation (10 %), an der Thoraxwand nach einer Mastektomie (10 %) oder in der Axilla auftreten (1 %). Die 5-Jahres-Überlebensraten sind in ■ Tab. 32.2 dargestellt. Die Prognose nach operativer bzw. strahlentherapeutischer Behandlung ist gut, allerdings ist das Metastasenrisiko nach bekanntem

■ Tab. 32.2 5-Jahres-Überlebensraten nach lokoregionärem Rezidiv des Mammakarzinoms

Lokalisation des Mammakarzinomrezidivs	5-Jahres-Überlebensrate (%)
Rezidiv in der Brust	65
Rezidiv an der Thoraxwand	50
Axillarezidiv nach axillärer Dissektion	55
Axillarezidiv nach Sentinelbiopsie	93
Multiple Lokalisationen	21

Lokalrezidiv 3- bis 5-fach erhöht. Frühe Rezidive (<2 Jahre nach Primäroperation), Rezidive mit lymphovaskulärer Infiltration, negativem ER-Status, hohem Grading oder knappen Resektionsrändern haben eine schlechtere Prognose hinsichtlich des Überlebens (wenn >2 Eigenschaften vorliegen).

Wesentliche Risikofaktoren für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs in der Brust sind jüngeres Alter bei Primädiagnose, R1-Resektion, unterlassene Strahlentherapie, Anzahl befallener axillärer Lymphknoten, ausgedehnte intraduktale Karzinomkomponente, Grading G3, Multifokalität, Gefäß- und Lymphgefäßinvasion und Übergewicht. Patientinnen mit Hormonrezeptor-positive Tumoren entwickeln sowohl nach brusterhaltender Therapie (BET) als auch nach Mastektomie seltener Lokalrezidive. Die Prognose bei lokoregionärem Rezidiv bezüglich des Wiederauftretens wird bestimmt von der Tumorgröße, Multifokalität und Lokalisation.

► Vor Beginn einer Therapie des lokoregionären Rezidivs erfolgt ein komplettes Re-staging.

Es gibt keine Studien, die einen Vorteil des Stagings bei Auftreten eines lokoregionären Rezidivs zeigen, allerdings wird dieses Vorgehen zur besseren Planung der weiteren Therapie empfohlen.

Die **Therapie** des Rezidivs der Brust oder Thoraxwand erfolgt in kurativer Situation

Tab. 32.3 Therapie des operablen lokalen Rezidivs. (Nach Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie 2018)

Situation	Therapie	Level of Evidence (LoE)	AGO-Empfehlung
Nach brusterhaltender Therapie (BET)	Mastektomie (R0)	3b	++
	Re-BET (R0) mit interstitieller Radiatio	3	+/-
Nach Mastektomie ohne Radiatio	Radiatio der Brustwand + LK	2b	+/-
M1-Situation	Palliative Operation des Rezidivs	5	+
Nach operativer R0-Re-sektion	Endokrine Therapie	2b	++
	Chemotherapie	2b	+
	Anti-HER2-Therapie	5	+

Tab. 32.4 Therapie des nicht-operablen lokalen Rezidivs. (LOE und AGO-Empfehlung; Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie 2018)

Therapie	Level of Evidence (LoE)	AGO-Empfehlung
Simultane Radiochemotherapie	3b	+
Hyperthermie (mit Radiatio oder Chemotherapie)	1b/4	+/-
Intraarterielle Chemotherapie	4	+/-
Fotodynamische Therapie	4	+/-
Elektrochemotherapie	3b	+/-

als R0-Resektion (■ Tab. 32.3). Nach brusterhaltender Therapie nach Erstdiagnose kann mit ausführlicher Aufklärung der Patientin über ein erhöhtes Rezidivrisiko erneut brusterhaltend operiert werden, Standard ist die Mastektomie. Bei tumorfreien Resektionsrändern und nachfolgender partieller Radiatio oder interstitieller Brachytherapie (an wenigen speziellen Zentren) ist die brusterhaltende Operation für einzelne Patientinnen möglich.

Bei zusätzlich vorliegenden Metastasen kann durch die Operation des lokoregionären Rezidivs dem Auftreten von Schmerzen und Ulzeration vorgebeugt werden. Eine operativ-plastische Deckung bei großem Areal kann indiziert sein.

Der Hormonrezeptorstatus und HER2-Status wird beim Rezidiv erneut bestimmt. Eine systemische Therapie (ggf. endokrine Therapie, Chemotherapie, Anti-HER2-Therapie) sollte

bei einer R1-Resektion erfolgen. Bei einer lokalen R0-Resektion kann ein zweiter „adjuvanter“ Therapieversuch diskutiert werden. Entsprechend sollte eine endokrine Therapie eingeleitet werden. Eine Chemotherapie bei R0-Resektion zeigte sich in einer randomisierten Studie mit 163 Teilnehmern gegenüber keiner systemischen Therapie überlegen (Wapnir et al. 2017).

Die Therapie des nicht-operablen lokalen Rezidivs zeigt ■ Tab. 32.4.

32.4 Kontralaterales Karzinom

Das kontralaterale Mammakarzinom kann kurativ behandelt werden. Die Empfehlungen entsprechen denen des neu diagnostizierten Mammakarzinoms.

32.5 Nachsorge bei primär behandeltem Mammakarzinom

Der Primärbehandlung des Mammakarzinoms schließt sich die Nachsorge an. Eine Anschlussheilbehandlung an den stationären Klinikaufenthalt und ggf. der Chemotherapie wird empfohlen. Grundsätzlich dient die Nachsorge der Patientin der Früherkennung heilbaren Rezidive (lokoregionär und intramammär) und symptomatischer Metastasen.

Zudem wird bei Patientinnen mit endokrin sensitiven Tumoren die Zuverlässigkeit („compliance“) der Dauermedikation (z. B. Tamoxifen, Aromataseinhibitoren) überprüft. Körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion sowie Therapie des Typ-II-Diabetes, Reduktion des Alkohol- und Zigarettenkonsums und Vermeidung von Stress verbessern die Heilungschancen und die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit. Eine Unterstützung der psychosozialen Situation kann durch Beratung, Selbsthilfegruppen und spezialisierten „Brustschwestern“ erfolgen. Wichtig sind Beratung zu z. B. genetischer Testung, Brustrekonstruktion oder prophylaktischen Operationen. Die Reduktion therapiebedingter Nebenwirkungen wie z. B. Osteoporose, Herzinsuffizienz, Fatigue, Neurotoxizität, Lymphödeme, sexuelle Beschwerden, kognitive Einschränkungen soll erreicht werden.

Es konnte in Studien gezeigt werden, dass eine intensive Diagnostik in der Nachsorge keinen Vorteil des Überlebens oder der Lebensqualität zur Früherkennung von

Metastasen bringt. Bei Detektion von Metastasen ist in jedem Fall von einer **nicht-heilbaren** Erkrankung auszugehen. In solch einer Situation ist es das Ziel, die Lebensqualität der Patientin zu optimieren.

Die Untersuchungen der Patientin ohne Metastasen im Rahmen der Nachsorge sind in **Tab. 32.5** dargestellt.

Zusätzlich kann die operierte und bestrahlte Brust mit Ultraschall oder MRT untersucht werden. Bei Auftreten von Symptomen ist eine apparative Diagnostik einzuleiten. Nicht empfohlen werden regelmäßiger Ultraschall, Röntgen, CT, MRT oder Tumormarkerbestimmung aus dem Blut.

32.6 Das metastasierte Mammakarzinom

Beim metastasierten Mammakarzinom handelt es sich um eine palliative Situation. Derzeit gibt es keine Therapie, die zur Heilung führt.

32.6.1 Untersuchungen in der metastasierten Situation

In der metastasierten Situation soll eine Ziel-läsion in regelmäßigen Abständen bildgebend dargestellt werden. Dazu kommen die in **Tab. 32.6** aufgeführten Untersuchungen infrage.

Nach 2–3 Therapiezyklen sollte das Ansprechen der Therapie durch Bildgebung der

Tab. 32.5 Untersuchungen der Nachsorge in der nicht-metastasierten Situation

Anamnese und klinische Untersuchung, Re-Evaluation laufender Therapie	Alle 3 Monate über 3 Jahre, anschließend alle 6 Monate über 2 Jahre, anschließend alle 12 Monate Früherkennung
Mammografie nach brusterhaltender Therapie	Alle 6 Monate über 3 Jahre, anschließend alle 12 Monate
Mammografie der kontralateralen Brust	Alle 12 Monate
Gynäkologische Krebsfrüherkennung	Alle 12 Monate

Tab. 32.6 Bildgebende Untersuchungen beim metastasierten Mammakarzinom

Lunge	Thorax-CT
Leber/Abdomen	Abdomen-CT, Sonografie, Abdomen-MRT
Knochen Bildgebung zur Abklärung je nach Lokalisation der ossären Läsion	Skelettszintigrafie, weitere Abklärung ggf. (Röntgen, MRT, CT)
Haut	Fotografie
Hirn	MRT Kopf

Tab. 32.7 Prädiktive Faktoren in der metastasierten Situation. (Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie 2018)

Therapie	Prädiktiver Faktor	Level of Evidence (LoE)	AGO-Empfehlung
Endokrine Therapie	ER-/PR-Status Vorheriges Ansprechen	1a 2b	++ ++
Chemotherapie	Vorheriges Ansprechen	1b	++
Anti-HER2-Substanzen	HER2-Status (Metastase bzw. Primum)	1a	++
Antiresorptive Therapie	Knochenmetastasen	1a	++
Jede Therapie	Zirkulierende Tumorzellen (CTC) Monitoring	1b	+ ^a

^aIn klinischen Studien

Zielläsion evaluiert werden. Bei Beschwerden kann eine zeitigere Bildgebung erforderlich sein. Die Bildgebung weiterer Organe ist bei Beschwerden entsprechend durchzuführen. Bei Progress der Erkrankung sollte ein komplettes Staging von Lunge, Leber und Knochen erfolgen.

Wann immer möglich sollte eine Biopsie der Metastase erfolgen, um den aktuellen Status der Hormonrezeptoren und der HER2-Expression bestimmen zu können. Es ist ein Wechsel der Therapiestrategie in bis zu 18 % der Fälle in der Literatur beschrieben.

Die Bestimmung der Tumormarker CA 15–3 im Serum sowie HER2-Shed-Antigen bei HER2-überexprimierenden Tumoren kann vor Einleitung einer Therapie in der Metastasierung erwogen werden. Von einer routinemäßigen Untersuchung mittels PET wird abgeraten.

32.6.2 Therapie der Metastasen

- **Der Patientin sollte wo immer möglich eine Therapie im Rahmen einer klinischen Studie angeboten werden.**

32.6.2.1 Prädiktive Faktoren

Prädiktive Faktoren geben einen Hinweis auf das Ansprechen einer spezifischen Therapie (Tab. 32.7).

- **Wichtig**
Überlebensvorteile durch die Therapie bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom konnten in einigen retrospektiven Studien gezeigt werden. Mittlerweile bekommen Patientinnen viele adjuvante Therapien, sodass sie gegen mehr Substanzen resistent sind.

Therapien werden sequenziell gegeben, um bei gleicher Effektivität eine geringere Toxizität zu erreichen. Zielgerichtete Therapien können in Kombination mit Chemotherapien einen Überlebensvorteil bieten.

32.6.2.2 Endokrine Therapie beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom (ER-positiv/HER2-negativ)

- In der Behandlung des metastasierten Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms ist die endokrin-basierte Therapie die erste Therapieoption.

Beim metastasierten Mammakarzinom ist der Hormonrezeptornachweis am Primärtumor oder besser an der Metastase Voraussetzung für den Einsatz einer endokrinen Therapie. Eine endokrine „2nd-line“ Therapie ist erfolgversprechend, wenn die Patientin auf die endokrine Erstlinientherapie angesprochen hat. Dennoch sprechen 25 % der Tamoxifenversager auf Aromatasehemmer „2nd-line“ an. Bei prämenopausalen Patientinnen besteht der erste endokrine Therapieschritt in der Ausschaltung der Ovarialfunktion und zusätzlich einer Therapie wie bei der postmenopausalen Patientin (GnRH-Agonisten + weitere Substanz). Bei postmenopausalen HER2-negativen Patientinnen stellen Fulvestrant und die Aromatasehemmer der dritten Generation den ersten endokrinen Therapieschritt dar. Zusätzlich werden Palbociclib, Ribociclib oder Abemaciclib als CDK4/6-Inhibitoren (s. ■ Abb. 32.1) sowie Everolimus (mTOR-Inhibitor) simultan zur endokrinen Therapie als deren „Wirkverstärker“ gegeben. Bei nachgewiesener BRCA-Mutation kann Olaparib nach den Kriterien der Olympia-Studie zum Einsatz kommen (Robson M et al. NEJM 2017).

32.6.2.3 Endokrine Therapie beim HER2-positiven Mammakarzinom (ER-positiv/HER2-positiv)

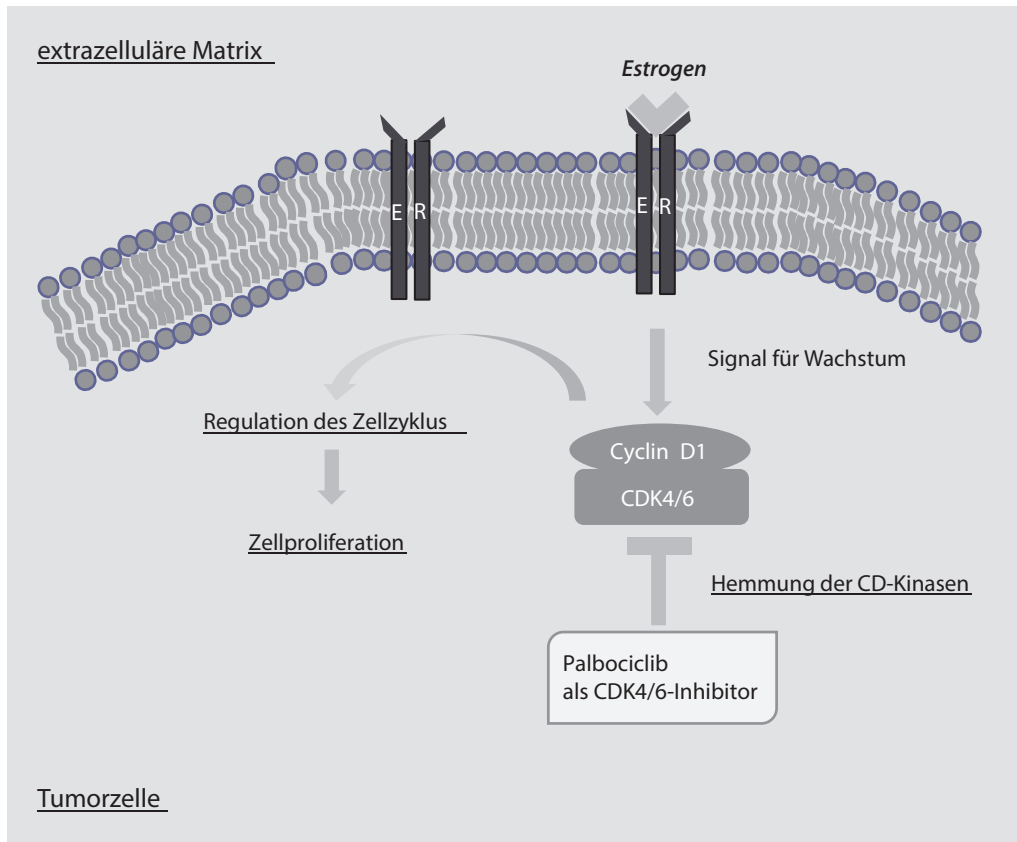
Bei positivem Hormonrezeptor- und HER2-Nachweis ist die Wirksamkeit alleiniger endokriner Therapie geringer. Empfohlen wird eine Induktions-Chemotherapie in Kombination mit einer Anti-HER2-Therapie (Trastuzumab, Lapatinib) gefolgt von einer Anti-HER2-Therapie und ggf. endokriner Therapie. Der Einsatz kombinierter endokriner und Anti-HER2-Therapie als erste Therapie ist nicht so wirksam.

- Von endokriner Resistenz muss man bei Metastasierung innerhalb von 2 Jahren nach begonnener adjuvanter endokriner Therapie oder Progress innerhalb von 6 Monaten nach erster endokriner Therapie in metastasierter Situation ausgehen.

- ❗ **Cave**
Eine simultane endokrine Therapie und Chemotherapie ist aufgrund der erhöhten Toxizität ohne klinischen Nutzen beim metastasierten Mammakarzinom nicht indiziert.

32.6.2.4 Zytostatische Therapie

Bei Auswahl der Chemotherapie in der metastasierten Situation sind eine genaue Anamnese und die körperliche Untersuchung erforderlich. Ein Überlebensvorteil der Polychemotherapie im Vergleich zur sequenziellen Gabe derselben Substanzen ist nicht bewiesen. Kritisch zu bemerken ist, dass bei den meisten Studien der Effekt nachfolgender Therapien auf das Überleben nicht ausgewertet wurde (kein Cross-over-Design). Bei hohem Remissionsdruck kann der Synergismus von Substanzen



32

Abb. 32.1 Cyclin-abhängige Kinasen, insbesondere CDK4/6, kontrollieren den Zellzyklus (Übergang von G1- in die S-Phase) z. B. über die Inaktivierung des Tumorsuppressors Retinoblastomprotein. Der CDK4/6-Inhibitor Palbociclib hemmt die Phosphorylierung des Tumorsuppressors und reguliert somit die Zellzyklusprogression herunter

mit wahrscheinlichem Überlebensvorteil auch bei erhöhter Toxizität genutzt werden.

Während der Therapie müssen regelmäßig subjektive und objektive Toxizität, Symptome und Lebensqualität erfasst werden. Eine Ziel-läsion zur Erfassung des Ansprechens der palliativen Systemtherapie muss festgelegt und etwa alle 2 Monate evaluiert werden. Die Therapie kann bis zum Progress fortgesetzt werden, solange die Toxizität akzeptabel bleibt. Die Wahl des Chemotherapeutikums richtet sich nach der Tumorbiologie (Hormonrezeptoren, HER2), der möglichen Kombination mit anderen Substanzen, den Vortherapien, dem Alter und Begleiterkrankungen der Patientin, der

Lokalisation der Metastasen und dem Wunsch der Patientin.

32.6.2.5 Therapie bei Hormonrezeptor-positivem Tumor

Tumor Hormonrezeptor-positiv, HER2-negativ

Chemotherapeutika Erstlinien-behandlung: Monotherapie

■ Anthrazykline, liposomale Anthrazykline

- Taxane
- Vinorelbine, Capecitabine
 - Polychemotherapie
- Kombinationen von Anthrazyklinen, Capecitabine oder Gemcitabine mit Taxanen

Chemotherapeutika nach Anthrazyklintherapie

- Taxane, Nab-Paclitaxel
- Capecitabine, Vinorelbine, Eribulin

Chemotherapeutika nach Anthrazyklin- und Taxantherapie

- Capecitabine, Vinorelbine, Eribulin, Gemcitabine, Platin, Nab Paclitaxel
- Erneut Taxan oder Anthrazykline

32.6.2.6 Therapie bei triple-negativem Tumor (Hormonrezeptor und HER2-negativ)

Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom wird eine Therapie in Studien empfohlen.

Tumor triple-negativ: Hormonrezeptor-negativ, HER2-negativ

Therapie in Studien Chemotherapie

- Gemcitabine/Cisplatin
- Nab-Paclitaxel/Carboplatin
- Zusätzlich Bevacizumab

Bei bekannter BRCA1/2 Mutation

- PARP-Inhibitoren

32.6.2.7 Therapie bei HER2-positivem Tumor

Bei HER2-positivem Tumor werden Trastuzumab und Pertuzumab in Kombination mit einer Induktions-Chemotherapie bis zum Progress gegeben. Die nächste Anti-HER2-Option ist T-DM1. Ein Wechsel auf den Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib in Kombination mit Capecitabin als Anti-HER2 Drittlinientherapie ist möglich (s. Abb. 32.2 und 32.3). Es liegen Daten vor zur Kombination der Antikörper mit Paclitaxel, Docetaxel, Paclitaxel/Carboplatin, Vinorelbine, liposomalem Doxorubicin, Capecitabine, Gemcitabine und Epirubicin/Cyclophosphamid.

- **Jeder Patientin mit HER2-überexprimierendem Tumor sollte frühzeitig einer Anti-HER2-Therapie zugeführt werden.**

Tumor: HER2-positiv

Kombination aus Chemotherapie und anti-HER2 Therapie

Erstlinienbehandlung

- Taxan und Trastuzumab und Pertuzumab
- Vinorelbin und Trastuzumab und Pertuzumab
- T-DM1 bei frühem Progress nach Taxan und dualer Blockade adjuvant

Zweitlinienbehandlung

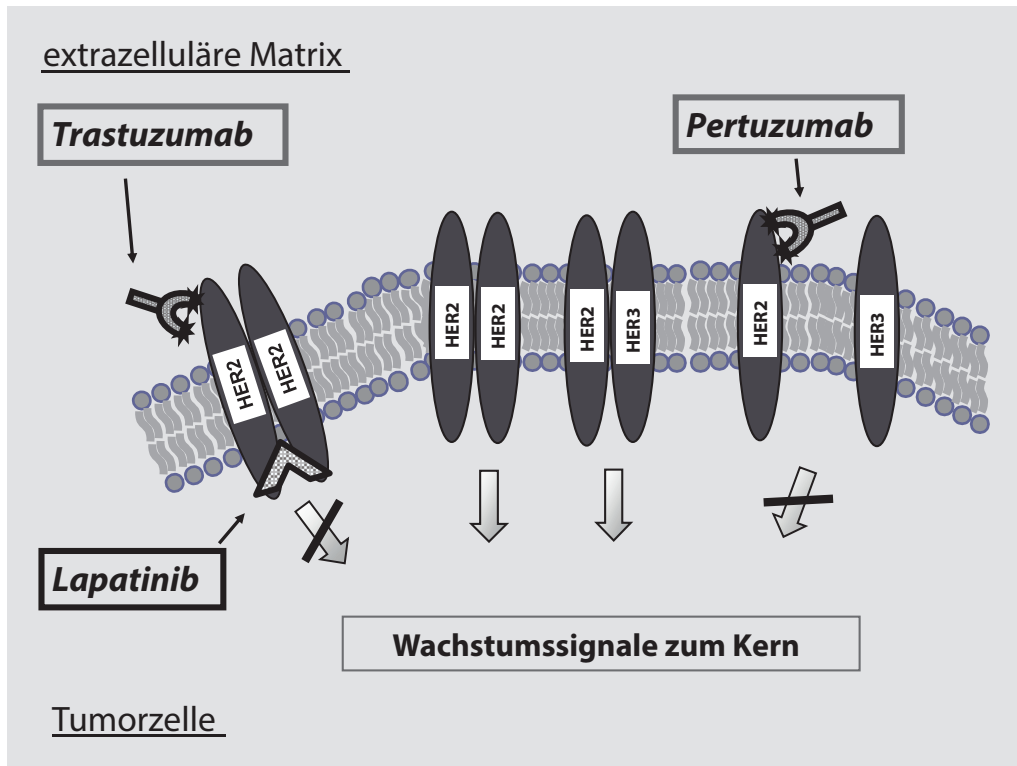
- T-DM1

Spätere Therapie

- Capecitabine und Lapatinib (als Drittlinientherapie, ist T-DM1 unterlegen)
- Andere zielgerichtete Kombinationen

Bevacizumab findet Anwendung bei HER2-negativem Tumor in Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabine.

Immundiagnostische Testungen können derzeit nicht empfohlen werden. Immuntherapie sollte nur in Studien durchgeführt werden. Es



■ **Abb. 32.2** Tumorzelle mit Überexpression von HER2. Der transmembranöse Rezeptor kann Homodimere bilden oder Heterodimere mit HER1, HER3 und HER4. Das Dimer aus HER2:HER2 erzeugt die stärkste Signalaktivität zum Kern und fördert die Expression von Onkogenen. Die Blockade des Rezeptors kann über die extrazelluläre Domäne (Trastuzumab) oder über die Inhibition der Kinaseaktivität erfolgen (small molecule, Lapatinib). Pertuzumab verhindert extrazellulär die Dimerisierung der Rezeptoren

gibt bisher keine Studie, die einen Vorteil für eine Hochdosismethotherapie zeigt.

32.6.2.8 Therapie spezieller Metastasenlokalisationen

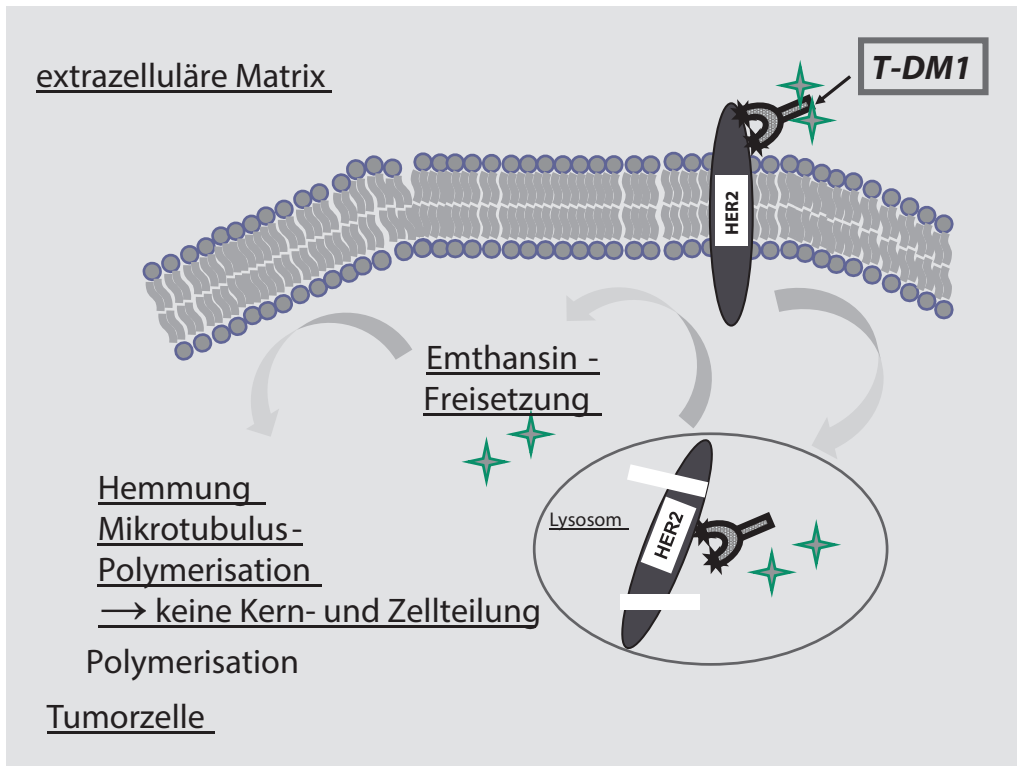
Solitäre Leber- oder Lungenmetastase Beim Vorliegen einer solitären Metastase in Leber oder Lunge kann in Einzelfällen eine operative Therapie bei möglicher R0-Resektion erwogen werden. Eine Lebermetastase kann auch mit regionaler Chemotherapie, regionaler Radiatio und Thermoablation behandelt werden, es liegen derzeit aber nur wenige Daten vor.

Maligner Pleuraerguss Einen symptomatischen malignen Pleuraerguss entwickeln 10 % aller Patientinnen. Die klinische Untersuchung,

Bildgebung (Röntgen, Ultraschall und CT) sowie eine zytologische Sicherung werden empfohlen. Therapeutisch kann nach Punktion eine Pleurodese mit Talkum durchgeführt werden. Daneben kann, allerdings mit geringerem Effekt, Bleomycin, Doxycyclin oder Mitoxantron appliziert werden.

Aszites, Perikarderguss Bei ausgedehnten Befunden ist eine Entlastungspunktion bei Beschwerden erforderlich. Lokale Zytostatika oder systemische Therapie wirken meist nur kurzfristig.

Knochenmarkskarzinose Eine Knochenmarkskarzinose (Verdrängungsmyelopathie) fällt durch eine Thrombopenie und Panzytopenie sowie Auftreten von Myeloblasten im



■ **Abb. 32.3** T-DM1 (Trastuzumab Emtansine®): Der dualer Wirkmechanismus aus biologischer Aktivität von Trastuzumab und zielgerichteter intrazellulären Freisetzung des zytotoxischen DM1 (Maytansin-Derivat 1) führt zur Apoptose der Krebszellen mit geringer systemischer Toxizität. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat wird in die Tumorzelle aufgenommen, das Chemotherapeutikum wird innerhalb der Tumorzelle freigesetzt

peripheren Blut auf. Die Therapie sollte möglichst wenig myelotoxisch sein. Empfohlen wird wegen guter Steuerbarkeit die wöchentliche Gabe von Anthrazyklinen oder Taxanen. Die Prognose ist eher ungünstig.

Weichteilinfiltration Weichteilinfiltrationen (z. B. an einem Nervenplexus) oder Lymphknotenkonglomerate mit Einflusstauung können erhebliche Beschwerden hervorrufen. Bei fehlender Operationsmöglichkeit muss eine Bestrahlung durchgeführt werden. Ansprechraten bis zu 90 % mit rascher klinischer Besserung sind beschrieben.

Knochenmetastasen Bei Knochenmetastasen (v. a. osteolytischen) sollen immer Denosumab oder Bisphosphonate zur Vermeidung

pathologischer Frakturen gegeben werden. Eine Therapie von Knochenschmerzen und Hyperkalzämie ist ebenfalls möglich. Eine operative Therapie sollte frühzeitig durchgeführt werden, um z. B. Spinalkanalkompression zu verhindern.

➤ **Bei symptomatischen ossären Metastasen muss eine Therapie mit Denosumab oder Bisphosphonaten begonnen werden.**

Eine Vorstellung beim Zahnarzt vor Beginn der Behandlung mit Bisphosphonaten und Denosumab ist wichtig, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Kieferosteonekrose zu verringern.

Bei kleinherdig disseminierter ossärer Metastasierung und Schmerzen kann eine

Therapie mit osteotropen Radionukliden an einem Zentrum erwogen werden.

Akute Kompression des Spinalkanals Bei akuter symptomatischer Spinalkanalkompression oder drohender Paraplegie oder Instabilität ist eine sofortige operative Intervention erforderlich. Anschließend folgt eine lokale Radiatio.

Pathologische Frakturen Bei pathologischer Fraktur ist die Osteosynthese eine Standardbehandlung. Gegebenenfalls kann auch einer drohenden Fraktur vorgebeugt werden.

ZNS Eine ZNS-Metastasierung hat eine ungünstige Prognose. Die meisten Medikamente passieren nicht die (intakte) Blut-Hirnschranke. Operative und radiotherapeutische Maßnahmen sind möglich. Eine intrathekale

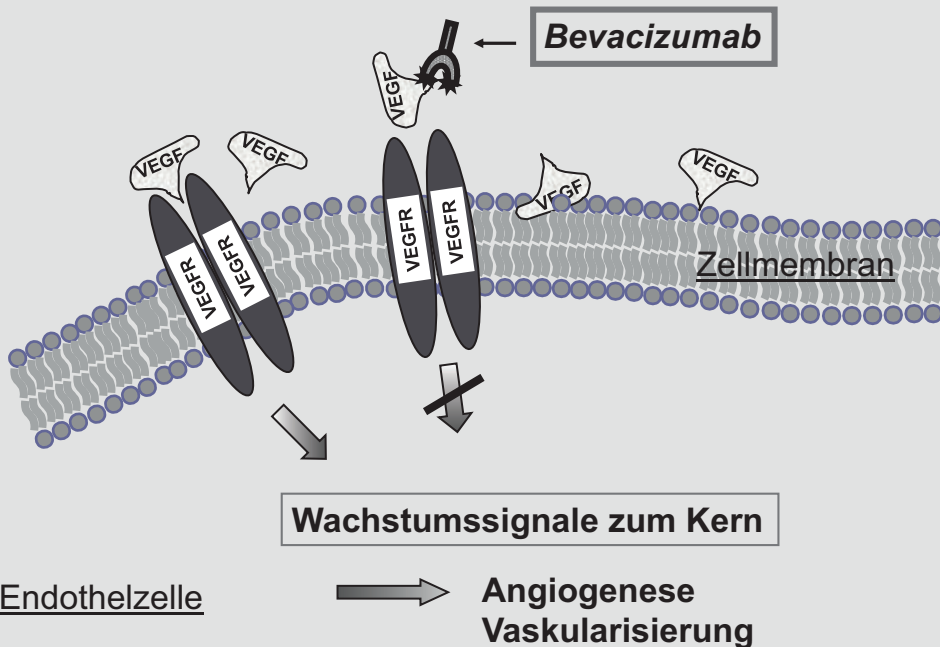
Chemotherapie kann besonders bei Meningeosis carcinomatosa (Nachweis: Liquorpunktion) erwogen werden. Möglich sind Methotrexat oder liposomales Cytarabin.

Bei fokalem Ödem oder Symptomatik sollte begleitend Kortison gegeben werden. Bei Krämpfen kommt Phenytoin zur Anwendung. Bei immer effektiverer Therapie von extrazerebralen Metastasen tritt diese Entität zunehmend auf (15–40 %).

32.6.2.9 Weitere zielgerichtete Therapie

Bei HER2-negativen Tumoren kann Bevacizumab „1st line“ in Kombination mit Taxanen, Anthrazyklinen oder Capecitabine gegeben werden (s. ■ Abb. 32.4). Eine Gabe bis zum Progress ist möglich.

extrazelluläre Matrix



■ **Abb. 32.4** Endothelzelle im Tumor. Der Antikörper Bevacizumab hindert die Bindung von VEGF an den VEGF-Rezeptor, die Vaskularisierung wird gestört. Dadurch wird die Versorgung des Tumors unterbrochen, das Tumorwachstum wird gehemmt

Everolimus (RAD 001) wird in Kombination mit Exemestan (postmenopausal) bzw. Tamoxifen bei Hormonrezeptor-positiven, endokrin resistenten Tumoren gegeben.

Es gibt sehr viele neue Therapieansätze beim metastasierten Mammakarzinom. Besonders im Blickfeld sind Rezeptoren, welche vorwiegend an Tumorzellen oder deren Umgebung (Blutgefäßen) auftreten. Wichtig ist die Familie der Wachstumsfaktorrezeptoren, deren Wirkung entweder extrazellulär mit Antikörpern, intrazellulär über eine Tyrosinkinase oder an anderen Stellen der Signalkaskaden inhibiert werden können (■ Abb. 32.1).

Eine Auswahl von wichtigen Rezeptoren und Liganden, die inhibiert werden können,

zeigt ■ Tab. 32.8. Viele dieser Substanzen werden derzeit in Studien geprüft.

! Cave

Spezifische Nebenwirkungen wie z. B. Kardiotoxizität bei Trastuzumab, Diarrhö bei Lapatinib oder Hypertonie bei Bevacizumab sind dringend zu beachten!

32.6.2.10 Supportive Therapie

Besonders in der palliativen Situation ist eine patientinnenzentrierte Kommunikation entscheidend. Wichtig sind Empathie, einfühlsames Ansprechen von schwierigen Themen, die Ermutigung, Fragen zu stellen und Gefühle auszudrücken, Vermeidung von medizinischem Fachvokabular. Jeder Patientin sollte eine

■ Tab. 32.8 Neue Therapien an Rezeptoren und Liganden (Übersicht verschiedener, neuer, spezifischer Therapieansätze)			
Rezeptor bzw. Signal	Ligand	Wirkstoff (Präparat)	Klasse
HER1 (ErbB-1, EGFR)	EGF, TGF, Epiregulin	Lapatinib (Tyverb®)	Tyrosinkinaseinhibitor
HER2 (ErbB-2)	Nur bei Dimerisierung mit HER1,3,4-Rezeptor (entsprechende Liganden)	Trastuzumab (Herceptin®)	Antikörper gegen Rezeptor
		Lapatinib (Tyverb®)	Tyrosinkinaseinhibitor
		Pertuzumab (Perjeta®)	Dimerisierungs-inhibitor
		TDM-1 (Kadcyla®)	Antikörper-Chemotherapie-Konjugat
HER3 (ErbB-3)	Epiregulin, Heregulin	–	–
HER4 (ErbB-4)	Epiregulin, Heregulin	–	–
VEGF-Rezeptor	VEGF	Bevacizumab (Avastin®)	Antikörper gegen Ligand (VEGF)
mTOR	Teil von Signalkaskaden durch Wachstumsfaktoren induziert	Everolimus (Afinitor®)	mTOR-Inhibitor
Zellzykluskontrolle durch Inaktivierung eines Tumorsuppressors	CDK 4/6	Palbociclib (Ibrance®), Ribociclib (Kisqali®) oder Abemaciclib (Verzenio®)	Hemmung der CD-Kinasen 4/6

kompetente psychoonkologische Betreuung angeboten werden. Die Lebensqualität der Patientin sollte kontinuierlich (z. B. mit standardisierten Fragebögen) erfasst werden.

- **Eine adäquate Behandlung von Tumorsymptomen (Schmerzen!) sowie Therapienebenwirkungen sollte immer durchgeführt werden!**

32.7 Zukünftige Entwicklungen und offene Forschungsfragen

In den letzten Jahren ist die Tumorbiologie bei der Behandlung des Mammakarzinoms in den Vordergrund getreten. Die Expression der Hormonrezeptoren und HER2 ist Grundlage der Therapie. Die Behandlung des triple-negativen Karzinoms bleibt eine Herausforderung, neue Klassifikationen aufgrund von Genexpressionsdaten (Lehman-Subtypen) sowie Genmutationen (BRCA-Mutationen) könnten Therapieentscheidungen in Zukunft erleichtern. Zusammenhänge zwischen Genmutationen, Genexpression und möglichen therapeutischen Targets werden untersucht. Ziel ist die personalisierte Medizin zur Optimierung der Therapie. Zudem werden bekannte Anti-HER2-Substanzen zusammen mit Anti-PD-1-/PDL-1-, PI3K-Inhibitoren und CDK4/6-Inhibitoren, sowie neue panHER-Inhibitoren, Chemo-Antikörperkonjugate und Anti-HER-Antikörper in Studien getestet.

32.8 Zusammenfassung und Empfehlungen

■ Epidemiologie

- 1/4 der Patientinnen mit diagnostiziertem Mammakarzinom entwickeln im Verlauf der Erkrankung ein Rezidiv.

■ Klinik

- Nach Diagnose eines Mammakarzinoms ist eine standardisierte Nachsorge empfohlen. Zur Früherkennung des potenziell kurablen Lokalrezidivs sind regelmäßige Untersuchungen der Mammæ sinnvoll (Mammografie!).
- Weitere Bildgebung zur Erkennung von nicht kurablen Fernmetastasen ist bei Auftreten von Symptomen empfohlen.

■ Diagnose und Therapie

- In der unheilbaren Situation der Fernmetastasierung sollte so viel wie nötig und so wenig wie möglich therapiert werden.
- Zum Therapiemonitoring wird eine Zielläsion festgelegt und regelmäßig kontrolliert.
- Wenn möglich, sollte eine Biopsie der Metastase zur Bestimmung von ER, PR und HER2 erfolgen.
- Therapieoption der 1. Wahl ist bei Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem Befund die endokrine Therapie. Eine zielgerichtete Therapie (z. B. HER2) ist frühzeitig zu beginnen.
- Die begleitende Supportivtherapie nimmt einen wichtigen Stellenwert ein (Schmerztherapie, psychosoziale Unterstützung etc.).

■ Prävention

- Zur Verbesserung adjuvanter Therapie spielen die Tumorbiologie und die zielgerichtete Therapie eine zunehmende Rolle. Zur weiteren Verbesserung der Therapie wird eine Teilnahme an Studien dringend empfohlen.

■ Level of Evidence (LoE)

Die Empfehlungen sind in ■ Tab. 32.9 dargestellt.

Tab. 32.9 Empfehlungen zur Therapie des Mammakarzinomrezidivs bzw. des metastasierten Mamma-
karzinoms

	Art der Empfehlung	Level of Evidence (LoE)	Literatur
Prävention	Erhalt/Anstreben eines normalen BMI	2b	Chlebowski et al. (2006) Yang et al. (2011)
	Körperliches Training/Sport 3–5 h pro Woche (analog „walking“) verbessert krankheitsfreies und Gesamtüberleben	2b	Holmes et al. (2005) Ibrahim und Al-Homaidh (2010)
Therapie	Endokrine Therapie bei Rezeptor-positivem Befund	1a	Wilcken et al. (2003)
	Prämenopausale Patientin: 1. Wahl GnRH + Tamoxifen	1a	Klijn et al. (2001)
	Postmenopausale Patientin: 1. Wahl Aromataseinhibitor	1a	Gibson et al. (2009)
	Eine simultane endokrine und Chemotherapie ist nicht indiziert	1b	Sledge et al. (2000)
	Eine taxanhaltige Chemotherapie sollte in der metastasierten Situation zum Einsatz kommen	1b	Gherzi et al. (2005)
	Jeder Patientin mit HER2-positivem Tumor sollte frühzeitig eine Anti-HER2-Therapie empfohlen werden.	1a	Loibl und Gianni (2017)
	Therapie mit Denosumab bzw. Bisphosphonaten bei Hyperkalzämie bzw. Reduktion skelettaler Komplikationen bei Knochenmetastasen	1a 1b	Pavlakis et al. (2005) Ford et al. (2012)
	Eine Bestrahlung ist bei Knochenmetastasen mit Frakturrisiko, Funktionseinschränkungen oder Schmerzen indiziert	1a	McQuay et al. (2004)

Literatur

Broom RJ, Tang PA, Simmons C, Bordeleau L, Mulligan AM, O'Malley FP, Miller N, Andrulis IL, Brenner DM, Clemons MJ (2009) Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and HER-2/neu status with time: discordance rates between primary and metastatic breast cancer. *Anticancer Res* 29(5):1557–1562

Butters DJ, Gherzi D, Wilcken N, Kirk SJ, Mallon PT (2010) Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(11):CD003368

Carrick S, Gherzi D, Wilcken N, Simes J (2004) Platinum containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD003374

Carrick S, Parker S, Thornton CE, Gherzi D, Simes J, Wilcken N (2009) Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2):CD003372

Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA et al (2006) Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the women's intervention nutrition study. *J Natl Cancer Inst* 98:1767–1776

de Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, Kievit J, van de Velde CJH (2004) Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: A meta-analysis and systematic review. *J Clin Oncol* 22(19):4010–4018

- Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR et al (2004) MF 4265 study group: improved quality of life for long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 40:1704–1712
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366:2087–2106
- Ford JA, Jones R, Elders A, Mulatero C, Royle P, Sharma P, Stewart F, Todd R, Mowatt G (2012) Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours: Systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer* Aug 17 (Epub ahead of print)
- Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi F, Penna A, Pistotti V (1998) Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31500 women. *J Clin Oncol* 16:3439–3460
- Geller BM, Kerlikowske K, Carney PA et al (2003) Mammography surveillance following breast cancer. *Breast C Res Treatment* 81(2):107–115
- Gherzi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E (2005) Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2):CD003366
- Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J (2009) Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(4):CD003370
- Holmes MD, Chen WY, Feskanich D et al (2005) Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 293:2479–2486
- Ibrahim EM, Al-Homaidh A (2010) Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol* 28(3):753–765
- Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R (2001) Combined tamoxifen and Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 19(2):343–353
- Kommission Mamma der AGO e.V. (2011) Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome, 4. Aufl. Zuckschwerdt, München
- Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie – AGO e.V. (2012) Alle aktuellen Leitlinien. ► www.ago-online.de/de/fuer-mediziner/leitlinien/Mamma/
- Kreienberg R, Kopp I, Lorenz W et al (2008) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau. 1. Aktualisierung. Zuckschwerdt, München
- Kroenke CH, Fung TT, Hu FB, Holmes MD (2005) Dietary patterns and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 23(36):9295–9303
- Kuerer HM (2004) Repeat breast-conserving surgery for in-breast local breast carcinoma recurrence: the potential role of partial breast irradiation. *Cancer* 100(11):2269–2280
- Loibl S, Gianni L (2017) HER2-positive breast cancer. *Lancet* 389(10087):2415–2429
- Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ (2012) Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat* 133(3):831–841
- McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA (2004) Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3. Chichester: Wiley (Cochrane Database Syst Rev Issue 2: CD001793)
- Miller KD, Chap LI, Holmes FA et al (2005) Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 23:792–799
- Panet-Raymond V, Truong PT, Alexander C, Lesperance M, McDonald RE, Watson PH (2011) Clinicopathologic factors of the recurrent tumor predict outcome in patients with ipsilateral breast tumor recurrence. *Cancer* 117(10):2035–2043
- Pavakis N, Schmidt RL, Stockler MR (2005) Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD003474
- Rauschecker HHF, Clarke MJ, Gatzemeier W, Recht A (2001) Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4):CD002195
- Robert Koch-Institut – RKI (2010) Krebs in Deutschland 2007/2008. Häufigkeiten und Trends. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 8. Aufl. Robert Koch-Institut, Berlin
- Robson M, Goessl C, Domchek S (2017) Olaparib for Metastatic Germline BRCA-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 377(18):1792–1793
- Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM et al (2003) Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 327:469–474
- Rutgers EJ, van Slooten EA, Kluck HM (1989) Follow-up after treatment of primary breast cancer. *Br J Surg* 76(2):187–190
- Schmoor C, Sauerbrei W, Bastert G, Schumacher M (2000) Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies. *J Clin Oncol* 18:1696–1708
- Simon RM, Paik S, Hayes DF (2009) Use of archived specimens in evaluation of prognostic

- and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 101(21):1446–1452
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shaks S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 344:783–792
- Sledge GW, Hu P, Falkson G et al (2000) Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: an eastern cooperative oncology group study. *J Clin Oncol* 18:262–266
- Stockler M, Wilcken N, Ghersi D, Simes RJ (2000) Systematic review of systemic therapies for advanced breast cancer. *Cancer Treat Rev* 26:168
- Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D et al (2003) Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK): adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol* 14(8):1215–1221
- Wapnir IL et al (2017) Poor prognosis after second locoregional recurrences in the CALOR trial. *Ann Surg Oncol* 24(2):398–406
- Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D (2003) Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2):CD002747
- Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL et al (2011) Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the breast cancer association consortium studies. *J Natl Cancer Inst* 103(3):250–263

Maligne Tumoren des Ovars

Barbara Schmalfeldt

33.1 Einleitung – 440

33.2 Borderlinetumoren und maligne epitheliale Tumoren des Ovars (Ovarialkarzinome) – 440

33.2.1 Symptome – 441

33.2.2 Diagnostik – 441

33.2.3 Therapie – 442

33.2.4 Rezidivtherapie – 447

33.2.5 Nachsorge – 447

33.2.6 Prognose – 449

33.3 Keimstrangtumoren – 449

33.3.1 Granulosazelltumoren – 449

33.3.2 Sertoli-Leydig-Zell-Tumoren – 450

33.3.3 Diagnostik – 450

33.3.4 Therapie – 450

33.3.5 Nachsorge – 451

33.4 Keimzelltumoren – 451

33.4.1 Klinik – 451

33.4.2 Diagnostik – 451

33.4.3 Therapie – 452

33.4.4 Rezidivtherapie – 453

33.4.5 Nachsorge – 453

33.5 Ovarialmetastasen – 453

Literatur – 453

33.1 Einleitung

Der histologische Aufbau des Ovars aus unterschiedlichen Keimblättern und Zellarten erklärt die Vielfalt der Tumoren, die im Ovar entstehen können. Die häufigsten Tumoren, die **epithelialen Tumoren**, entwickeln sich aus dem einschichtigen Epithel, das die Oberfläche des Ovars bedeckt und mit dem Peritonealepithel identisch ist. **Keimstrang-Stromatumoren** leiten sich von den im ovariellen Stroma gelegenen hochspezialisierten hormonbildenden Theka- und Granulosazellen ab. Aus den multipotenten **Keimzellen** im Ovar können Tumoren mit Differenzierungsmuster eines oder aller 3 Keimblätter entstehen (Meinhold-Heerlein et al. 2016).

Die folgenden Therapieempfehlungen beziehen sich auf die im Jahr 2017 aktualisierte **S3 Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“** (► <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovarialkarzinom.61.0.html>).

33.2 Borderlinetumoren und maligne epitheliale Tumoren des Ovars (Ovarialkarzinome)

Diese umfassen 90 % der malignen Ovarialtumoren. Risikofaktoren stellen zunehmendes Lebensalter, dauerhaft ovulatorische Zyklen und Infertilität dar. Bei fast 25 % der Patientinnen mit Ovarialkarzinom wird bei Erstdiagnose eine Mutation nachgewiesen werden, die für einen Defekt in der homologen Rekombination (HRD) verantwortlich ist. Am häufigsten ist die Mutation des BRCA-1-Gens, gefolgt von der Mutation des BRCA-2-Gens (Harter et al. 2016).

Das Ovarialkarzinom ist der zweithäufigste maligne Genitaltumor der Frau. In Deutschland erkrankten im Jahr 2014 7250 Frauen an

einem malignen Ovarialtumor. Die Mortalität war mit 5354 Todesfällen hoch.

Borderlinetumoren (BOT) machen 10–15 % aller malignen epithelialen Ovarialtumoren aus. Histologisch sind sie durch eine verstärkte atypische Epithelproliferation ohne destruierendes invasives Wachstum gekennzeichnet. Bei 20–30 % der serösen und der muzinösen Borderlinetumoren vom endozervikalen Typ (seromuzinöser Typ) werden extraovarielle Läsionen peritoneal, omental oder in Lymphknoten gefunden. Meist handelt es sich um nicht-invasive Implantate, in seltenen Fällen kommen invasive Implantate vor. Diese sind prognostisch ungünstig (du Bois et al. 2009b).

Die Stadieneinteilung von Borderlinetumoren und Ovarialkarzinomen ist in ■ Tab. 33.1 dargestellt.

Bei Diagnosestellung liegt meist ein fortgeschrittenes Stadium FIGO III oder IV mit Ausbreitung der Tumorzellen in der gesamten Bauchhöhle vor. Am häufigsten sind das Peritoneum des kleinen Beckens, insbesondere der Douglas-Raum mit Infiltration des Colon sigmoideums und des rektosigmoidalen Übergangs, das Peritoneum entlang des Colon ascendens und descendens (Kolonrinnen), das Omentum majus und das Zwerchfell-peritoneum befallen.

Der Lymphabfluss erfolgt entlang des ovariellen Gefäßbündels zu den paraaortalen und parakavalen Lymphknoten sowie über das Lig. latum zu den pelvinen Lymphknoten. Am häufigsten ist der hohe paraaortale Lymphknotenbefall im Bereich des Abgangs der A. ovarica aus der Aorta. Im Stadium T1 liegt die Rate des Lymphknotenbefalls bei 14 %, in den fortgeschrittenen Stadien FIGO III und IV bei 50–75 %. Die hämatogene Aussaat (Leber und Pleura) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist selten, Knochenmetastasen sind eine Rarität. Zerebrale Metastasen können in seltenen Fällen bei Rezidiv der Erkrankung auftreten.

Tab. 33.1 Stadieneinteilung von Borderlinetumoren und Ovarialkarzinomen, Tubenkarzinom und primärem peritonealem Karzinom

TNM	FIGO	Befund
T1	I	Tumor auf Ovarien oder Tuben beschränkt
T1a	IA	Auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder eine Tube (Serosa intakt) beschränkt, negative Spülzytologie
	IB	Befall beider Ovarien oder beider Tuben (Kapsel, Serosa intakt)
	IC	Befall einr oder beider Ovarien oder Tuben mit Nachweis
	IC1 IC2 IC3	Einer iatrogen Kapsel-/Serosaruptur Präoperativer Kapsel-/Serosaruptur und/oder Tumor an der Ovar- oder Tubenoberfläche Maligne Zellen in Aszites oder Peritoneallavage
T2	II	Tumor breitet sich im Becken aus oder primär peritoneales Karzinom
T2a	IIA	Ausbreitung auf Uterus und/oder Tube(n) und/oder Ovarien
T2b	IIB	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
T3	III	Tumor breitet sich in der Peritonealhöhle außerhalb des Beckens aus und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3a	IIIA1i	Nur Lymphknotenmetastasen ≤ 10 mm
	IIIA1ii	Nur Lymphknotenmetastasen > 10 mm
	IIIA2	Mikroskopische Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des Beckens mit/ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3b	IIIB	Peritonealmetastasen ≤ 2 cm jenseits des Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3c	IIIC	Peritonealmetastasen > 2 cm jenseits des Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
M1	IV	Fernmetastasen
	IVA	Pleuraerguss mit positiver Zytologie
	IVB	Parenchymale Metastasen der Leber und/oder Milz, Metastasen außerhalb des Abdomens einschließlich inguinaler Lymphknotenmetastasen

33.2.1 Symptome

33.2.1.1 Leitsymptome

- Bisher gibt es keine effektiven Screeningmaßnahmen zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms.

33.2.1.2 Spätsymptome

- Stuhlunregelmäßigkeiten, Obstipation, Durchfälle, Bleistiftstühle
- Meteorismus
- Zunahme des Bauchumfangs durch Bildung von Aszites
- Kachexie

33.2.2 Diagnostik

33.2.2.1 Gynäkologische Untersuchung

Bei der rektovaginalen Untersuchung können folgende Strukturen getastet werden:

- vergrößerte, derbe und höckerige Ovarien,
- ein im Becken fixierter Tumor und
- häufig eine knotige Douglas-Karzinose.

33.2.2.2 Transvaginalsonografie

Die Vaginalsonografie hat hinsichtlich der Beurteilung des inneren Genitales die beste diagnostische Aussagekraft. Folgende Befunde

sind als dringend malignitätsverdächtig zu werten:

- Aszites im Douglas-Raum
- Zystisch solide Tumoren
 - >3 cm in der Postmenopause, >8 cm in der Prämenopause,
 - mit multiplen und/oder verdickten Septen,
 - mit verdickter Zystenwand,
 - mit papillären oder soliden Anteilen,
 - mit heterogenen Binnenechos.
- Zentrale Vaskularisation von papillären und soliden Anteilen in der Dopplersonografie

➤ Jede neu aufgetretene Ovarialzyste in der Postmenopause ist suspekt und muss abgeklärt werden.

33.2.2.3 Oberbauchsonografie

Nachweis bzw. Ausschluss von Aszites, eines Pleuraergusses, von Leberfiliae oder eines Staus des Nierenhohlsystems als indirektes Zeichen der Ureterstenosierung.

33.2.2.4 Thoraxröntgen

Im Rahmen der präoperativen Vorbereitung und zur Bestimmung des Ausmaßes eines Pleuraergusses. Präoperativ ggf. Punktion und zytologische Untersuchung des Punkts.

33.2.2.5 Weiterführende apparative Untersuchungen

Bei Verdacht auf Darmbeteiligung können die Computertomografie des Beckens und Abdomens, eine Koloskopie oder ein Kolonkontrasteinlauf sowie eine Gastroskopie bei Verdacht auf Krukenberg-Tumor (► Abschn. 33.5) für die interdisziplinäre Operationsplanung mit Abdominalchirurgen erforderlich sein.

33.2.2.6 Laborparameter

- Routinelabor präoperativ (Blutbild, Gerinnung, Serumparameter)
- Hämoglobin zur Abklärung einer Tumoranämie
- Kreatinin zur Abklärung einer postrenalen Obstruktion

- Albumin als prognostischer Marker für den postoperativen Verlauf
- Tumormarker CA 125 (bei 80 % der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erhöht)

➤ Wichtig

Tumormarker sind aufgrund niedriger Sensitivität und Spezifität zum Screening ungeeignet. CA 125 zeigt eine Erhöhung bis zum doppelten des Normwertes bei Endometriose, benignen Adnextumoren, genitalen und peritonealen Infektionen. Die Bestimmung von Tumormarkern ist sinnvoll zur Verlaufskontrolle unter Therapie.

33.2.3 Therapie

33.2.3.1 Therapieziele

- Operation mit dem Ziel, sämtliches Tumorgewebe zu erkennen und zu entfernen.
- Postoperativ zusätzlich Chemotherapie mit Ausnahme der Borderlinetumoren und des Ovarialkarzinoms Stadium FIGO IA, G1.

33.2.3.2 Operative Therapie

Vor der Operation sollte die Bereitstellung einer adäquaten postoperativen Überwachung, von Blutkonserven und „fresh frozen plasma“ sichergestellt sein. Eine orthograde Darmspülung ist nicht erforderlich.

Ein sorgfältiges chirurgisches Staging mittels Längslaparotomie ist erforderlich, da 1/3 aller Ovarialkarzinome, die klinisch als Stadium FIGO I eingestuft werden, postoperativ als Stadium FIGO IIIC klassifiziert werden mit entsprechenden Konsequenzen für die Prognose und die Indikation zur postoperativen Therapie.

! Cave

Jede übersehene und nicht resezierte Tumorabsiedlung ist gleichbedeutend mit einer inkompletten Tumorresektion und verschlechtert die Prognose.

Das laparoskopische Vorgehen ist nur eingeschränkt geeignet, die Tumorausbreitung ausreichend einzuschätzen.

■ Frühes Ovarialkarzinom FIGO I–IIA

Obligate operative Maßnahmen

- Medianer Längsschnitt von der Symphyse bis unter den Rippenbogen
- Entnahme einer Peritonealzytologie aus Aszites oder Spülflüssigkeit
- Inspektion und Palpation der gesamten Bauchhöhle: Zwerchfellkuppeln, Leberoberfläche, Gallenblase, Milz, Magen, Pankreas, Nieren, Omentum majus, Dünndarm vom Treitz-Band bis zur Ileozökalklappe einschließlich der Mesenterialwurzel, parakolische Rinnen, Dickdarm vom Zökum bis zum Rektum, pelvine und paraaortale Lymphknoten, Adnexe beidseits, Uterus, Beckenperitoneum
- Biopsien aus allen suspekten Arealen/Verwachsungen
- Entnahme von multiplen Biopsien aus unauffälligen Regionen des Peritoneums im Bereich des Douglas, der Harnblase, der parakolischen Rinnen und beider Zwerchfellkuppeln
- Hysterektomie und Adnektomie beidseits mit Absetzen der Ovarialgefäßbündel in Höhe des Abgangs der A. ovaricae aus der Aorta unter Vermeidung der Tumorkapselruptur
- Omentektomie (mindestens infrakolisch)
- Pelvine Lymphonodektomie beidseits
- Paraaortale Lymphonodektomie beidseits der Aorta und der V. cava bis Höhe Vv. renales
- Appendektomie bei muzinösem oder intraoperativ unklarem Tumortyp
- Bei Adhäsionen des Tumors zum Peritoneum Deperitonisierung und ggf. extraperitoneales Vorgehen

■ Fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen

Bei Frauen mit Wunsch nach Fertilitätserhalt kann bei unilateralem Tumor im Stadium FIGO I das kontralaterale Ovar und der Uterus belassen werden unter der Voraussetzung, dass alle oben aufgeführten operativen Stagingmaßnahmen durchgeführt wurden. Die Patientin muss in Abhängigkeit der Prognosefaktoren (Grading, FIGO-Substadium) über ein erhöhtes Risiko aufgeklärt werden.

■ Borderlinetumoren

Bei Borderlinetumoren erfolgen das Staging und die operative Therapie in analoger Weise wie bei den frühen Ovarialkarzinomen. Die Hysterektomie ist bei unauffälliger Uterusserosa nicht erforderlich. Auf die systematische Lymphonodektomie bei klinisch und palpatorisch unauffälligen Lymphknoten kann verzichtet werden, da ein Lymphknotenbefall bei Borderlinetumoren in den bisher hierzu vorliegenden Studien die Prognose nicht verschlechtert. Ebenso kann bei prämenopausalen Frauen mit Wunsch nach Organerhalt im Stadium FIGO IA das kontralaterale Ovar und der Uterus belassen werden unter der Voraussetzung eines adäquat durchgeführten Stagings. Im Stadium FIGO IB ist die beidseitige Zysten-ausschälung bzw. Tumorexstirpation unter Erhalt des Restovars möglich. Hierbei ist das Rezidivrisiko jedoch deutlich erhöht (bis 40 %).

■ Fortgeschrittene Ovarialkarzinomen der Stadien FIGO IIB–IV

- **Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die makroskopisch tumorfrei operiert werden können, überleben signifikant länger als Patientinnen, bei denen ein Tumorrest zurückbleibt (du Bois et al. 2009a).**

Ziel der Operation ist die Entfernung allen sichtbaren Tumorgewebes in der Bauchhöhle.

Operative Maßnahmen

- Längslaparotomie
- Inspektion und Palpation der gesamten Bauchhöhle wie beim frühen Ovarialkarzinom
- Bei unauffälligem Peritoneum Peritonealbiopsien wie beim frühen Ovarialkarzinom
- Hysterektomie und Adnektomie beidseits mit hohem Absetzen der Ovarialgefäßbündel nach Eröffnung des Retroperitoneums
- Omentektomie infragastrisch, ggf. unter Erhalt der Magengefäßbarkade mit Exploration der Bursa omentalis
- Resektion des Peritoneums bei Tumorbefall (Deperitonisierung im kleinen Becken, in den parakolischen Rinnen, an den Zwerchfellen und Resektion von mesenterialen Tumorauflagerungen), falls hierdurch der makroskopische Resttumor reduziert wird.
- Resektion infiltrierter Dün- und Dickdarmsegmente. Darmresektionen sind beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom in 30–50 % der Fälle erforderlich.
- Bei unauffälligen Lymphknoten konnte für die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bei kompletter Tumorsektion kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (Harter et al. 2017). Deshalb ist sie nicht Bestandteil des Standardvorgehen bei unauffälligen Lymphknoten.
- Bei Vorliegen suspekter Lymphknoten sollte eine regionäre Lymphonodektomie der auffälligen Lymphknoten durchgeführt werden, wenn hierdurch Tumorfreiheit erreicht wird oder die Größe des abdominalen Tumorrests reduziert werden kann.

- Oberbaucheingriffe (Splenektomie, Magenteil-, Pankreaslinksresektion, Leberteilresektion), falls hierdurch der makroskopische abdominell verbleibende Resttumor reduziert wird.

Eine Tumorsektion unter 1 cm ist bei mehr als 70 % der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome möglich. Limitationen für eine komplette Tumorsektion stellen eine ausgedehnte Mesenterialkarzinose mit Befall der Mesenterialwurzel und der Dünndarmoberfläche dar. Um ein optimales postoperatives Ergebnis zu erzielen, sollte der Eingriff primär in einem Zentrum mit Erfahrung in gynäkoonkologischen Operationen und der Möglichkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit mit einem Abdominalchirurgen durchgeführt werden. Eingriffe im Oberbauch erhöhen die perioperative Morbidität und Mortalität und sollten daher nur erfolgen, wenn hierdurch der postoperativ verbleibende Tumorrest reduziert werden kann.

Postoperativ sollte dem Operationsbericht mit der detaillierten Beschreibung des operativen Vorgehens eine Skizze mit dem verbliebenen Tumorrest angefügt werden.

33.2.3.3 Systemische Therapie

■ Chemotherapie

Das Ovarialkarzinom ist chemosensibel mit Ansprechraten von 80 % bei Erstbehandlung.

■ Borderlinetumoren

Bei Borderlinetumoren mit kompletter Tumorsektion besteht keine Indikation zur Chemotherapie. Bisher gibt es auch keine Daten, die den Vorteil einer Chemotherapie bei Borderlinetumoren mit postoperativem Resttumor belegen. Auch die Durchführung einer Chemotherapie bei Nachweis von invasiven Implantaten wird kontrovers diskutiert.

■ **Frühes Ovarialkarzinom FIGO I–IIA**

Beim frühen Ovarialkarzinom FIGO IA, G1, ist das Rezidivrisiko sehr gering und kann durch eine Chemotherapie nicht gesenkt werden. Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IA G2 und IB G1 oder G2 kann eine platinhaltige Therapie angeboten werden. In Subgruppenanalysen hatten diese Stadien jedoch keinen signifikanten Überlebensvorteil durch die Therapie. Patientinnen mit gering differenzierten Tumoren oder Stadium FIGO IC profitieren von der Durchführung einer postoperativen platinhaltigen Chemotherapie hinsichtlich des Rezidiv- und des Gesamtüberlebens (Winter Roach et al. 2009; ■ Tab. 33.2).

■ **Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom FIGO IIB–IV**

In den fortgeschrittenen Stadien FIGO IIB–IV ist die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel über 6 Zyklen indiziert (McGuire et al. 1996; ■ Tab. 33.2). Bei eingeschränktem Allgemeinzustand oder erhöhter Komorbidität ist die Durchführung der Platinmonotherapie vertretbar.

Platin ist die Substanz mit dem besten Ansprechen. Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils (weniger Emesis, weniger Neuro- und Nephrotoxizität) bei gleicher Effektivität wird heute **Carboplatin** an Stelle von Cisplatin empfohlen.

■ **Praktische Hinweise zur Durchführung der Chemotherapie**

Vor der Chemotherapie werden Blutbild, Elektrolyte, Nieren- und Leberwerte im Serum bestimmt. Carboplatin wird überwiegend renal eliminiert. Es wird deshalb nicht in mg/m^2 KOF berechnet, sondern entsprechend der glomerulären Filtrationsrate (GFR) individuell dosiert. Für die Dosisberechnung wird die **Calvert-Formel** verwendet:

Carboplatin in mg
$$= \text{angestrebter AUC-Wert} \times (\text{GFR} + 25)$$

AUC („area under the curve“, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) ist ein Maß für die Konzentration von Carboplatin im Serum bezogen auf die Zeit; Einheit: $\text{mg/ml} \times \text{min}$.

Die GFR kann aus Kreatinin im Serum, Gewicht, Größe und Alter der Patientin berechnet werden.

Die Therapie kann ambulant durchgeführt werden. Bei Paclitaxel ist die **Prämedikation** mit Dexamethason 20 mg i.v. 30 min vor Therapie, H1- und H2-Blockern z. B. Clemastin 2 mg i.v. und Ranitidin 50 mg i.v. 30 min vor Therapie wegen Hypersensitivitätsreaktionen (Bronchospasmen, Angioödem) notwendig.

➤ **Die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel ist derzeit im Hinblick auf Wirkung und Nebenwirkung die beste Therapie. Bei Stadium FIGO III–IV kann eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab erwogen werden.**

■ **Tab. 33.2** Empfohlene Chemotherapieschemata beim epithelialen Ovarialkarzinom

Stadium	Substanz, Dosierung, Anzahl Zyklen
FIGO IA, G1	Keine Indikation
FIGO IA G2, FIGO IB G1/G2	Carboplatin AUC 5 über 6 Zyklen kann angeboten werden
FIGO IA/IB, G3, FIGO IC, IIA Klarzellige Karzinome	Carboplatin AUC 5, über 1 h i.v., Tag 1; Wiederholung Tag 22, 6 Zyklen
FIGO IIB–IV	Carboplatin AUC 5, über 1 h i.v., Tag 1; Paclitaxel 175 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) über 3 h i.v., Tag 1; Wiederholung Tag 22, 6 Zyklen
FIGO III–IV	Zusätzliche Gabe von Bevacizumab 15 mg/kg KG parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie über insgesamt 15 Monate, alle 3 Wochen kann erwogen werden

Bisher gibt es keine Daten, die einen Vorteil für eine Therapieverlängerung (>6 Zyklen), Dosisescalation oder Addition weiterer Medikamente gezeigt haben.

- **Standard ist die Durchführung der Chemotherapie im Anschluss an die tumorreduktive Operation. Eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von der tumorreduktiven Operation sollte nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden.**

Alternativ können generische Taxane und auch Docetaxel anstelle von Paclitaxel eingesetzt werden. Docetaxel weist bei Äquieffektivität eine höhere Hämatotoxizität, aber geringere Neurotoxizität auf.

- **Nebenwirkungen der Chemotherapie**
 - Knochenmarksuppression mit Anämie, Leuko- und Thrombopenie
 - Neurotoxizität, v. a. Störung der Tiefensensibilität
 - Bei Paclitaxel zusätzlich Alopezie, My- und Arthralgie
 - Die Rate an schweren febrilen Neutropenien liegt unter 2 %.

33.2.3.4 Molekulare Therapieansätze

Bisher wurden zahlreiche Substanzen wie Angiogene-, Protease-, Tyrosinkinaseinhibitoren sowie weitere „small molecules“ in Studien der Phasen I und II beim Ovarialkarzinom getestet. Die meisten Daten liegen zu den Neoangiogenesehemmer **Bevacizumab** vor. In 2 Studien der Phase III konnte bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die zusätzlich zur Chemotherapie eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab über 12–15 Monate erhalten hatten, ein Vorteil für das progressionsfreie Überleben von 3,7 bzw. 1,7 Monaten im Vergleich zum Standard nachgewiesen werden (Burger et al. 2011).

Bevacizumab ist zur Erstlinienbehandlung des Ovarialkarzinoms im Stadium FIGO IIIB–

IV in einer Dosierung von 15 mg/kg KG über 15 Monate zugelassen.

PARP Inhibitoren (Polyadenosin- diphosphat-ribosepolymerase Inhibitor) binden PARP an den Bindungsstellen von Einzelstrangbrüchen und verhindern hierdurch die Reparatur des Einzelstrangbruchs. Es entsteht ein Doppelstrangbruch, der bei Tumoren, die eine Defizienz in der homologen Reparatur aufweisen zum Untergang der Tumorzelle führt.

Patientinnen mit Ovarialkarzinom und einer nachgewiesenen BRCA Mutation, die nach Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP Inhibitor durchgeführt haben, wiesen ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (Risikoreduktion für ein Rezidiv von 70 %) auf im Vergleich zu Patientinnen ohne Erhaltungstherapie (Moore et al. 2018). Aus diesem Grund sollten alle Patientinnen mit Erstdiagnose eines Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinom eine BRCA Testung erhalten und bei Nachweis einer Mutation sollte eine Erhaltungstherapie mit einem PARP Inhibitor empfohlen werden. In aktuellen Studien konnte für die Erhaltungstherapie mit PARP Inhibitoren ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben unabhängig vom Nachweis einer Mutation nachgewiesen werden (González-Martin A et al. (2019) und Ray-Coquard IL et al. (2019)).

33.2.3.5 Immuntherapie

Für die PD-L und PD-L1 Antikörper Therapie konnte bei stark vorbehandelten Ovarialkarzinompatientinnen, bei denen eine Expression des PD-L Rezeptors nachgewiesen ist, in Phase-II-Studien Ansprechraten bis 30 % gezeigt werden mit lang andauernder Remissionen bei einzelnen Patientinnen. Diese Therapie wird aktuell in Phase III Studien in Kombination mit Chemotherapie sowohl in der Primärtherapie als auch in der Rezidivtherapie untersucht.

33.2.3.6 Strahlentherapie

Das Ovarialkarzinom ist strahlensensibel. Die zur Nachbehandlung erforderliche Ganzabdomenbestrahlung ist jedoch mit einer erhöhten Akut- und Langzeittoxizität (Strahlenkolitis und Strahlenileus) assoziiert und wird deshalb heute aufgrund der überlegenen Wirkung der Chemotherapie nicht mehr als adjuvante Therapie angewandt.

33.2.4 Rezidivtherapie

Ein Rezidiv erleiden 60 % der Patientinnen mit Ovarialkarzinom, meist als intraperitoneales Rezidiv mit diffuser Tumoraussaat, selten lokalisiert. Die Therapie ist palliativ, eine Kuration ist nur in den seltensten Fällen möglich.

Unterschieden werden das platinrefraktäre Rezidiv ≤ 6 Monate nach Abschluss der Primärtherapie und das platinsensible Rezidiv > 6 Monate nach Abschluss der Primärtherapie.

33.2.4.1 Platinrefraktäres Rezidiv

Diese Patientinnen haben eine sehr ungünstige Prognose, sie profitieren i. d. R. nicht von einer erneuten Operation. Der Tumor ist weitgehend refraktär auf die Therapie mit Platin. Der Erhalt der Lebensqualität der Patientin steht im Vordergrund, die systemische Therapie des Tumors an zweiter Stelle. Effektivität wurde für liposomales Doxorubicin, Topotecan, Gemcitabin und Paclitaxel bei nicht mit Taxan vorbehandelten Patientinnen in randomisierten Studien nachgewiesen (■ Tab. 33.3). Eine Kombinationstherapie bietet keine Vorteile. In fortgeschrittenen Therapielinien können weitere Monotherapien wie Treosulfan, Etoposid, Epirubicin eingesetzt werden. Die Ansprechraten liegen bei 20 %. Die Substanz mit dem günstigsten Nebenwirkungsprofil für die Patientin sollte ausgewählt werden.

33.2.4.2 Platinsensibles Rezidiv

Die Indikation zur erneuten tumorreduktiven Operation sollte gestellt werden, wenn nach klinischer Einschätzung durch die Operation Tumorfreiheit erreicht werden kann. In den DESKTOP-Studien der AGO-Studiengruppe konnte gezeigt werden, dass nur Patientinnen mit kompletter Tumorresektion im Rahmen der Rezidivoperation hinsichtlich des Überlebens profitieren (du Bois et al. 2017). Prädiktoren für den Erfolg der Operation sind guter Allgemeinzustand bei Rezidivdiagnose, Tumorfreiheit nach Primäroperation, frühes Stadium bei Primärdiagnose, kein oder nur wenig Aszites < 500 ml bei Rezidivdiagnose.

Im Anschluss an die Operation wird eine platinhaltige Kombinationschemotherapie durchgeführt. Das günstigste Profil hinsichtlich Effektivität und Nebenwirkungen liegt für die Kombination aus Carboplatin und pegyliertes liposomales Doxorubicin vor (■ Tab. 33.3). Die Ansprechraten liegen abhängig vom Abstand zur Primärtherapie bei über 50 %. Bei Rezidiv mit diffuser intraperitonealer Ausbreitung und geringer Wahrscheinlichkeit einer kompletten Tumorresektion wird die alleinige Kombinationschemotherapie empfohlen.

➤ Im Anschluss an die platinhaltige Kombinationstherapie sollte allen Patientinnen mit high grade serösem Ovarialkarzinom und Ansprechen auf die Chemotherapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden, da hierdurch die progressionsfreie Überlebenszeit als auch die Zeit bis zur nächsten Therapie verlängert werden kann (Mirza et al. 2016).

33.2.5 Nachsorge

Ziele der Nachsorge sind

- die Erkennung des Rezidivs,
- die Behandlung therapieassoziiierter Nebenwirkungen (gastrointestinale Morbidität durch Darmresektionen, Parästhesien, Hormonausfallerscheinungen),

Tab. 33.3 Therapie bei Rezidiv eines Ovarialkarzinoms

Art des Rezidivs	Indikation zur Operation	Chemotherapie (Substanz, Dosierung)
Platinrefraktär	Keine	Liposomales Doxorubicin 40 mg/m ² KOF Wiederholung Tag 29 ^a oder Paclitaxel 80 mg/m ² KOF, Tag 1, 8 und 15, Wiederholung Tag 29 oder Topotecan 1,25–1,5 mg/m ² KOF, Tag 1–5 Wiederholung Tag 21 ^a oder Gemcitabin 800–1000 mg/m ² Tag 1, 8, 15 (Tag 15 in Abhängigkeit von der Myelo- suppression), Wiederholung Tag 29
		Bevacizumab kann zur Chemotherapie ^b
Platinsensibel	Guter Allgemeinzustand bei Rezidivdiagnose Aktuell Aszites < 500 ml, Frühes Stadium bei Erst- diagnose oder Tumorfreiheit nach Primäroperation Erneute makroskopisch komplette Tumorresektion wahrscheinlich	Carboplatin AUC 4 über 1 h i.v., Tag 1 Pegyliertes liposomales Doxorubicin 30 mg/ m ² KOF, Tag 1 Wiederholung Tag 29 ^a Carboplatin AUC 5 über 1 h i.v., Tag 1 Paclitaxel 175 mg/m ² KOF über 3 h i.v., Tag 1 Wiederholung Tag 22 ^a oder Carboplatin AUC 4 über 1 h i.v., Tag 1 Gemcitabin 1000 mg/m ² KOF i.v., Tag 1 und 8, Wiederholung Tag 22 ^a und Bevacizumab 15 mg/kg KG zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie ^b

^aEmpfohlen wird die Durchführung von 6 Zyklen, bei Progression Umstellung der Therapie

^bBevacizumab kann zusätzlich gegeben werden bei Patientinnen, die zuvor keine VEGF-gerichtete Therapie erhalten haben

- die Einleitung von rehabilitativen Maßnahmen,
- die psychosoziale Betreuung sowie
- Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität.

In den ersten 3 Jahren wird eine vierteljährliche, dann halbjährliche Nachsorge empfohlen. Die Nachsorgeuntersuchungen umfassen

- die sorgfältige Anamnese,
- die allgemeine und gynäkologische Untersuchung,
- die Vaginalsonografie und
- die jährliche Mammografie.

Eine routinemäßige Bestimmung der Tumormarker oder regelmäßige zusätzliche apparative Untersuchungen wie Thoraxröntgen, Computertomografie sollten nicht durchgeführt werden, sondern nur bei Beschwerden der Patientin oder Verdacht auf ein Rezidiv und bei vorhandenen therapeutischen Optionen für den Fall des Rezidivnachweises. Die Erhöhung des Tumormarkers CA 125 geht der klinischen Erfassung des Rezidivs meist 3–4 Monate voraus. Trotzdem wird erst behandelt, wenn ein Tumor palpatorisch oder apparativ nachweisbar ist oder die Patientin Symptome angibt.

- **Bisher gibt es keinen Beweis, dass die Patientin von einer frühzeitigen Einleitung der Therapie bei alleiniger Erhöhung des Tumormarkers ohne apparativen Nachweis des Rezidivs profitiert.**

Bei Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms sollte jeder Patientin die humangenetische Beratung und Testung angeboten werden. Bei Mutationsnachweis sollte die Beratung von Familienmitgliedern erfolgen und bei Nachweis einer BRCA Mutation oder eines Risikogens das Angebot einer intensivierten Früherkennung für das Mammakarzinom und einer prophylaktischen Salpingo-Oophorektomie nach abgeschlossener Familienplanung.

- **Humangenetische Beratung bei Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms.**

33.2.6 Prognose

Borderlinetumoren haben eine sehr gute Prognose. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt im Stadium FIGO I 99 %. Im Stadium FIGO III ist die Prognose von Zusatzfaktoren abhängig: Bei Vorliegen von invasiven Implantaten liegt die 5-Jahres-Überlebensrate unter 33 %. Diese Tumoren werden in der aktuellen WHO-Klassifikation als Low-grade-Karzinome klassifiziert.

Bei den **invasiven Tumoren** sind die klinischen Faktoren Tumorstadium (■ Tab. 33.4), postoperativer Tumorrest, Lymphknotenstatus,

präoperative Aszitesmenge, histologischer Subtyp, Differenzierungsgrad, Alter und klinischer Allgemeinzustand bei Diagnose für das Überleben nach Primärtherapie entscheidend.

33.3 Keimstrangtumoren

Diese Tumoren leiten sich von den Keimsträngen der embryonalen Gonaden (Granulosa- und Sertoli-Zellen) und aus dem ovariellen Stroma (Theka-, Lutein- und Leydig-Zellen) ab. Das undifferenzierte gonadale Mesenchym der embryonalen Gonaden ist in der Lage, sich in weibliche (Granulosazellen) und männliche Strukturen (Sertoli-Zellen) zu differenzieren. Sertoli-Zelltumoren zeigen eine testikuläre Zelldifferenzierung. Gynandroblastome sind Mischformen aus ovarialen und testikulären Zellen.

33.3.1 Granulosazelltumoren

Die Häufigkeit der Granulosazelltumoren beträgt 1–2 % aller malignen Ovarialtumoren, am häufigsten sind Granulosazelltumoren vom adulten Typ. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 52 Jahren. Klinisch imponieren häufig sehr große, das gesamte Abdomen ausfüllende Tumoren. In 90 % liegt ein Stadium FIGO I bei Erstdiagnose vor. Die Malignität ist gering, die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 90 %. Rezidive können lokal und als Fernmetastasen bis zu 30 Jahre nach Ersttherapie auftreten. Eine hämatogene Metastasierung ist möglich (Lunge, Gehirn, Leber).

Alle **Leitsymptome** erklären sich durch den **erhöhten Östrogenspiegel** infolge der Östrogenproduktion der Thekazellen im Tumorstroma:

- im Kindesalter: Pubertas praecox
- prämenopausal: Blutungsstörungen
- postmenopausal: Postmenopausenblutung
- prä- und postmenopausal: Endometriumhyperplasie 30 %, Endometriumkarzinom 10 %

■ **Tab. 33.4** Stadienabhängige 5-Jahres-Überlebensrate

Stadium	5-Jahres-Überlebensrate (%)
FIGO I	80–90
FIGO II	60–74
FIGO III	25–50
FIGO IV	11

33.3.2 Sertoli-Leydig-Zell-Tumoren

Sertoli-Leydig-Zell-Tumoren sind selten (0,2 % der malignen Ovarialtumoren). In 99 % der Fälle sind sie unilateral lokalisiert. Das Erkrankungsalter liegt zwischen 20 und 40 Jahren. Das biologische Verhalten wird als niedrig maligne eingestuft, die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 70–90 %.

Klinik und Leitsymptome erklären sich durch die **erhöhten Androgenspiegel** aufgrund der testikulären Differenzierung mit klinischen Symptomen bei 70–85 % der Patientinnen:

- Oligomenorrhö, Amenorrhö
- Virilisierung: Akne, Hirsutismus, Haarausfall temporal (Geheimratsecken), Stimmvertiefung, Brustatrophie, Klitoris-hypertrophie

33.3.3 Diagnostik

Die Diagnostik entspricht der bei epithelialen Tumoren. In der Sonografie zeigen sich wabig-zystische Tumoren.

33.3.3.1 Spezielle Diagnostik

Die Bestimmung folgender Serumparameter wird empfohlen:

- Steroide, Östrogen (E_2), Testosteron, Androstendion
- Gonadotropine
- CA 125
- Inhibin bei Granulosazelltumoren (sinnvoll nur bei normalen E_2 -Spiegeln)

33.3.4 Therapie

Die Therapie ist abhängig vom Alter der Patientin, dem Stadium der Erkrankung und dem histologischen Untersuchungsbefund. Meist ist die chirurgische Therapie allein ausreichend.

Therapieziel ist die Entfernung allen Tumorgewebes.

33.3.4.1 Chirurgische Therapie

■ Operatives Staging

- Unterer Medianschnitt
- Zytologie
- Inspektion/Palpation der gesamten Bauchhöhle wie beim frühen Ovarialkarzinom
- Ovariectomie (cave Ruptur) und anschließende histologische Beurteilung im Schnellschnitt
- In der Peri-/Postmenopause beidseitige Adnektomie und Hysterektomie
- Bei Erhalt des Uterus Hysteroskopie und fraktionierte Abrasio

Bei Vorliegen eines Granulosazelltumors, eines Sertoli-Leydig-Zelltumors G2/G3 oder eines „steroid cell tumor not otherwise specified“ zusätzlich:

- Multiple Biopsien wie beim frühem Ovarialkarzinom
- Omentektomie
- Evaluation pelviner/paraaortaler Lymphknoten; die Entfernung unauffälliger Lymphknoten ist nicht empfohlen

Bei kleinen Tumoren sind die Laparoskopie mit Bergung des Tumors im Endobag oder ein Pfannenstiel-Schnitt möglich.

Wenn durch ein adäquates Staging ein Stadium FIGO IA gesichert wurde und ein Fertilitätserhalt gewünscht ist, können Uterus und kontralateraler Adnex bei unilateralem Tumor (98 % der Fälle) belassen werden. In diesen Fällen ist die Durchführung einer fraktionierten Abrasio aufgrund der möglichen Koexistenz einer Endometriumhyperplasie oder eines Endometriumkarzinoms obligat.

33.3.4.2 Systemische Therapie

■ Chemotherapie

Bisher gibt es keinen Nachweis, dass eine adjuvante Radiatio oder Chemotherapie im Stadium I das Rezidivrisiko senkt. Der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie

oder Strahlentherapie bei komplett resezierten höheren Stadien ist unklar und wird kontrovers diskutiert. Bei Tumorrest oder Metastasen wird die platinhaltige Kombinationschemotherapie (z. B. Carboplatin/Paclitaxel oder das BEP-Schema, ► Abschn. 33.4.3) empfohlen. Die Hormontherapie mit Gestagenen oder Antiöstrogen ist bisher ohne Wirkungsnachweis.

■ Strahlentherapie

Nur in Ausnahmefällen (z. B. bei isolierten Beckenrezidiven in palliativer Intention).

33.3.5 Nachsorge

Die Nachsorge wird wie beim Ovarialkarzinom, jedoch aufgrund der möglichen Rezidiventstehung nach mehr als 10 Jahren bis über diesen Zeitraum hinaus durchgeführt. Zusätzlich wird die Kontrolle der primär erhöhten Hormone (FSH, Östrogene, Androgene) bzw. Marker (Inhibin, CA 125) empfohlen, da bei Nachweis eines Rezidivs die erneute Tumoresektion indiziert ist.

33.4 Keimzelltumoren

Keimzelltumoren leiten sich von den Keimzellen im Ovar ab. Das **Dysgerminom** ist am häufigsten. Bei embryonaler Differenzierung entsteht ein unreifes oder reifes **Teratom** mit Anteilen aller 3 Keimblätter, bei extraembryonaler Differenzierung ein **Chorionkarzinom** oder ein **endodermaler Sinustumor** (Dottersacktumor).

Der Anteil der Keimzelltumoren liegt bei 5 % in der weißen, bei 15 % in der asiatischen und schwarzen Bevölkerung. Keimzelltumoren sind die häufigsten malignen Ovarialtumoren bis zum 20. Lebensjahr.

Gonadoblastome sind seltene, benigne Tumoren, die sich aus Keimzellen und Zellen des Keimstrangs zusammensetzen. Sie

kommen bei Patientinnen mit abnormer Gonadenentwicklung (Streakgonaden, hypoplastischer Uterus, weiblicher Phänotyp, Karyotyp XY) vor. Bei Belassung in situ entstehen in 50 % Ovarialmalignome.

33.4.1 Klinik

Bei Erstdiagnose befinden sich 75 % der Dysgerminome im Stadium FIGO I, nur 10–15 % sind bilateral. Die lymphatische Ausbreitung ist am häufigsten, typisch ist die Metastasierung in die paraaortalen infrarenalen Lymphknoten. Hämatogene und peritoneale Metastasierung kommen vor, Lungen-, Leber-, Hirnmetastasen sind bei Rezidiv möglich.

Die Prognose der Dysgerminome ist günstig. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 95 %. Eine Kuration ist auch in fortgeschrittenen und metastasierten Stadien möglich. Bei endodermalen Sinustumoren ist die Prognose vom Stadium und bei immaturen Teratomen zusätzlich vom Grading abhängig und mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 70 % ungünstiger.

33.4.2 Diagnostik

Im Rahmen des Stagings sollten bei malignem Keimzelltumor zusätzlich zur Sonografie eine Computertomografie oder Kernspintomografie des Abdomens und des Thorax sowie eine Kernspintomografie des Schädels durchgeführt werden.

33.4.2.1 Vaginalsonografie

Dysgerminome imponieren als große solide Tumoren.

33.4.2.2 Laborparameter

Die malignen Keimzelltumoren sind durch spezifische Marker im Blut gekennzeichnet (► Tab. 33.5).

Tab. 33.5 Laborparameter/Tumormarker bei Keimzelltumoren

Tumortyp	α -Fetoprotein (AFP)	Humanes Choriongonadotropin (HCG)	Laktatdehydrogenase (LDH)	Plazentare alkalische Phosphatase (AP)
Dysgerminom	–	(+)	+	+
Endodermaler Sinus-tumor	+	–		
Immatures Teratom	(+)	–		
Chorionkarzinom	–	+		
Embryonales Karzinom	(+)	+		

33.4.3 Therapie

33.4.3.1 Chirurgische Therapie

Ziel der chirurgischen Therapie bei den meist sehr jungen Frauen ist die Erhaltung der Fertilität. Unter der Voraussetzung eines sorgfältigen chirurgischen Stagings ist im Stadium I die einseitige Ovariectomie die Therapie der Wahl. Das chirurgische Staging erfolgt wie bei den frühen Ovarialkarzinomen (► Abschn. 33.2.2). Die Erhaltung der Fertilität ist bei sorgfältiger Risiko-Nutzen-Analyse auch bei fortgeschrittenen Tumorstadien möglich. Maligne Keimzelltumoren sind zwar extrem chemosensibel, jedoch ist der kurative Effekt auch von der residualen Tumormasse abhängig. Dies ist bei der chirurgischen Therapie zu berücksichtigen ([National Cancer Institute. Ovarian germ cell tumor](#)).

33.4.3.2 Zytostatische Therapie

Mit Ausnahme von reinen Dysgerminomen Stadium IA sowie malignen Teratomen Stadium IA und Differenzierungsgrad 1 ist eine postoperative Chemotherapie indiziert. Die Chemotherapie muss in jedem Fall eine platinhaltige Kombination enthalten. Die Kombination von Bleomycin, Etoposid und Cisplatin (BEP-Schema; ■ Tab. 33.6)

Tab. 33.7 PEI-Schema bei Keimzelltumoren

Cisplatin	20 mg/m ² i.v.	Tag 1–5
Etoposid	75 mg/m ² i.v.	Tag 1–5
Ifosfamid	1200 mg/m ² i.v.	Tag 1–5
Wiederholung alle 3–4 Wochen, 3–4 Zyklen		

Tab. 33.6 BEP-Schema (modifiziertes Einhorn-Schema)

Bleomycin ^a	15 mg absolut i.v.	Tag 1, 8, 15
Etoposid	100 mg/m ² i.v.	Tag 1–5
Cisplatin	20 mg/m ² i.v.	Tag 1–5
Wiederholung alle 3–4 Wochen, 3–4 Zyklen		
^a Bei Gabe von Bleomycin ist die pulmonologische Toxizität zu beachten		

ist derzeit als die Therapie der Wahl anzusehen. Der Einsatz von Ifosfamid anstelle von Bleomycin (PEI-Schema; ■ Tab. 33.7) ist möglich.

Bei Tumorpersistenz bzw. Rezidiv nach primärer platinhaltiger Chemotherapie ist in 40 % der Fälle durch die VAC-Therapie (Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid) noch eine Heilung zu erreichen.

Das Risiko des Auftretens einer akuten myeloischen Leukämie (AML) ist nach Standardchemotherapie gering erhöht.

Die ovarielle und reproduktive Funktion kann nach organerhaltender Therapie überwiegend erhalten werden. Erfolgreich ausgetragene Schwangerschaften nach Therapie sind beschrieben.

33.4.3.3 Strahlentherapie

Dysgerminome sind strahlensensibel. Aufgrund des Fertilitätsverlusts bei Radiatio ist die Radiatio jedoch Therapie 2. Wahl.

33.4.4 Rezidivtherapie

Die meisten Rezidive treten innerhalb des ersten Jahres nach Primärtherapie auf und sind in der Bauchhöhle oder in den retroperitonealen Lymphknoten lokalisiert. Die Therapie besteht in der Durchführung einer Chemo- oder Strahlentherapie; Hochdosischemotherapien werden im Rahmen von Studienprotokollen angewandt.

33.4.5 Nachsorge

Bei den Keimzelltumoren wird eine engmaschige Nachsorge mit gynäkologischer Untersuchung, Vaginalsonografie und Tumormarkern alle 2 Monate sowie der Durchführung einer Bildgebung von Thorax und Abdomen alle 6 Monate empfohlen, da bei Feststellung eines Rezidivs durch Einleitung einer Therapie die Möglichkeit der Kuration gegeben ist.

33.5 Ovarialmetastasen

Die Häufigkeit beträgt 5–6 % aller malignen Ovarialtumoren. Die Metastasierung in die Ovarien ist insbesondere im geschlechtsreifen Alter mittzyklisch durch eine starke Hyperämie beim Follikelsprung begünstigt.

Ovarmetastasen kommen bei primären gynäkologischen Karzinomen (Tuben- und Endometriumkarzinom, Adenokarzinom der Zervix), beim Mammakarzinom und bei intestinalen Karzinomen, seltener bei Lymphomen und Leukämien vor. Krukenberg-Tumoren sind die häufigsten metastatischen Ovarialtumoren (30–40 %). Charakteristisch sind muzingefüllte Siegelringzellen als Abtropfmetastasen bei primärem Magen-, seltener Kolon-, oder Gallengangkarzinom. Daneben sind Metastasen eines Mammakarzinoms häufig.

Literatur

- Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al (2011) Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 365:2473–2483
- du Bois A et al (2009a) Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 115(6):1234–1244
- du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, Harter P (2009b) Borderline tumors of the ovary – a systematic review. *Geburtsh Frauenheilkd* 69(9):807–833
- du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Gregg S, Jensen P, Selle F, Guyon F, Pomel C, Lecuru F, Zang R, Avall-Lunqvist E, Kim JW, Ponce J, Raspagliesi F, Ghaem-Maghani S, Reinthaller A, Harter P, Pl, Sehouli J (2017) Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: the interim analysis of AGO DESKTOP III / ENGOT ov20. *J Clin Oncol* 35 (suppl; abstr 5501)
- González-Martin A et al (2019) Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962>
- Harter P, Hauke J, Heitz F et al (2016) Incidence of germline mutations in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer (OC) patients (AGO TR-1). *J Clin Oncol* 2016:34
- Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim JW, Raspagliesi F, Lampe B, Landoni F, Meier W, Cibula D, Mustea A, Mahner S, Runnebaum IB, Schmalfeldt B, Burges A, Kimmig R, Wagner UAG, duBois A (2017) LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasm – a prospective

- randomized AGO study group led gynecologic intergroup trial. *J Clin Oncol* 35 (suppl;abstr 5500)
- Leitlinienprogramm Onkologie (DGK, DGGG, AWMF) (2017) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren (Langversion). Version 2.0 – Oktober 2017. AWMF-Registernummer: 032/035OL. ► www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-035OL.html
- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al (1996) Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 334:1–6
- Meinhold-Heerlein I1, Fotopoulou C2, Harter S2, Kurzeder C2, Mustea A2, Wimberger S2, Hauptmann S2, Sehouli J (2016) The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet* 293(4):695–700
- Mirza MR et al (2016) Niraparib Maintenance Therapy in Platinum Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 375:2154–2164
- Moore K et al (2018) Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 379:2495–2505. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>
- National Cancer Institute. Ovarian germ cell tumor. ► <http://cancer.gov/>
- Ray-Coquard IL et al (2019) Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25: Maintenance olaparib with bevacizumab in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy and Bevacizumab as standard of care. ESMO, abstract LBA2
- Winter-Roach BA, Kitchener BA, Dickenson HO (2009) Adjuvant post-surgery chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD004706

Endometriumkarzinom

M. Eichbaum

34.1 Einleitung – 456

34.1.1 Histopathologische Grundlagen – 456

34.1.2 Epidemiologie – 456

34.1.3 Risikofaktoren – 457

34.2 Diagnostik – 457

34.2.1 Prävention und Früherkennung – 457

34.2.2 Abklärung der symptomatischen Patientin – 459

34.2.3 Basisdiagnostik – 459

34.3 Therapie – 460

34.3.1 Therapie der Vorstufen des Endometriumkarzinoms – 460

34.3.2 Operative Therapie des Endometriumkarzinoms – 460

34.3.3 Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms – 461

34.3.4 Systemtherapie des Endometriumkarzinoms – 462

34.4 Nachsorge – 462

34.4.1 Hintergrund der Nachsorge – 462

34.4.2 Erkennen, Lindern und Behandeln von therapiebedingten Nebenwirkungen – 462

34.4.3 Erkennen des Lokalrezidivs – 462

34.5 Zusammenfassung und aktuelle Empfehlungen – 463

Literatur – 465

34.1 Einleitung

34.1.1 Histopathologische Grundlagen

Das Endometriumkarzinom ist eine Krebserkrankung, die sich aus der Gebärmutter-schleimhaut im Corpus uteri entwickelt (*Endometriumkarzinom, endometrial cancer (EC), Korpuskarzinom*).

Biologisch werden zwei Typen unterschieden (dualistisches Modell des Endometriumkarzinoms, vgl. S3-Leitlinie (S3-Leitlinie Diagnostik 2018, Emons und Steiner 2019):

1. Das Typ-I-Karzinom (ca. 60–70 %).

Dabei handelt es sich um Adenokarzinom endometrioider oder muzinöser Differenzierung. Diese weisen in der Regel Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren an ihrer Zelloberfläche auf. Typ-I-Karzinome entstehen typischerweise auf dem Boden einer Hyperöstrogenismus aus einer atypischen Endometriumhyperplasie. Sie sind häufig durch einen günstigeren Verlauf gekennzeichnet.

2. Das Typ-II-Karzinom (ca. 30 %). Hierunter zählt man alle anderen histologischen Subtypen, so z. B. die serösen, die klarzelligen und die adenosquamosen

Adenokarzinome. Diese Tumoren entstehen oftmals aus einem atrophischen Endometrium oder aus Endometriumpolypen heraus.

■ Tab. 34.1 stellt die unterschiedlichen Charakteristika beider Subtypen gegenüber.

Neben dem Endometriumkarzinom als rein epitheliale Tumor existieren auch Mischformen mit sowohl epithelialen als auch mesenchymalen Tumoranteilen. In diesen Fällen spricht man von Karzinosarkomen (*synonym gebraucht Müller'scher Misch tumor*) (■ Abb. 34.1).

Diagnostik, Therapie und Nachsorge sowohl des Endometriumkarzinoms wie auch des Karzinosarkoms werden in einer 2018 publizierten Leitlinie erstmals auf S3-Niveau behandelt. Auf diese Leitlinie wird im Rahmen des vorliegenden Buchkapitels mehrfach Bezug genommen.

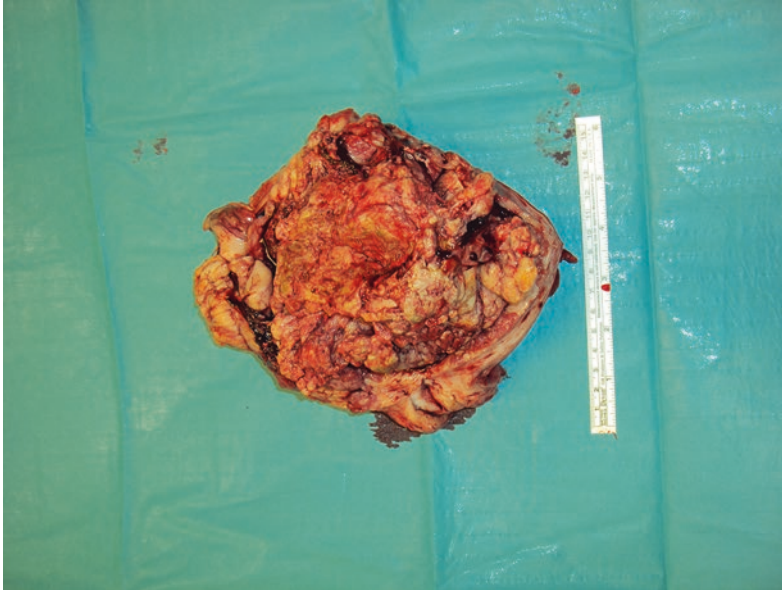
Die aktuell angewandte Stadieneinteilung des EC ist ■ Tab. 34.2 zu entnehmen.

34.1.2 Epidemiologie

Das Endometriumkarzinom stellt derzeit weltweit das siebthäufigste Malignom der

■ Tab. 34.1 Dualistisches Modell des Endometriumkarzinoms. (Auszug aus Tabelle 11 der aktuellen S3-Leitlinie [S3-Leitlinie Diagnostik 2018])

Kriterium/Parameter	Typ-I-Karzinome	Typ-II-Karzinome
Östrogen-Bezug	Ja	Nein
Endometrium	Meist Hyperplasie	Meist Atrophie
Östrogen-/Progesteronrezeptoren	Meist positiv	Meist negativ oder schwach positiv
Erkrankungsalter	55–56 Jahre	65–75 Jahre
Prognose	Stadienabhängig, meist günstig	Stadienabhängig, meist ungünstig
Histologischer Subtyp	Endometrioid, muzinös	Serös, klarzellig
Molekulare Alterationen	PTEN-Inaktivierung Mikrosatelliteninstabilität β-Catenin-Mutationen K-ras-Mutationen	p53-Mutationen E-Cadherin-Inaktivierung PI3KCA-Alteration



■ **Abb. 34.1** Operationspräparat eines großen das Kavum ausfüllenden Endometriumkarzinoms. (Uterus intraoperativ aufgeschnitten, Quelle: Prof. Eichbaum, Helios HSK Wiesbaden)

Frau dar, mit einer Inzidenz von 142.000 Neuerkrankungen pro Jahr. 42.000 Frauen sterben jährlich weltweit an diesem Tumor (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2017).

In Deutschland erkranken jährlich derzeit ca 11.000 Frauen. Mit einem Anteil von 4,8 % stellt das EC damit das vierthäufigste Malignom der Frau in der Bundesrepublik dar. Die Erkrankungshäufigkeit steigt im Alter zunächst an und erreicht ihren Gipfel zwischen dem 75. und dem 79. Lebensjahr (Krebs in Deutschland 2011/2012 2015). Pro Jahr versterben in Deutschland ca. 2.400 Patientinnen an einem EC.

34.1.3 Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren für die Ausbildung eines Endometriumkarzinoms zählen alle Faktoren, die zu einem relativen Östrogenüberangebot führen können, wie z.B. die frühe Menarche und die später Menopause, Adipositas und die Langzeiteinnahme bestimmter

Hormontherapien. Darunter fällt insbesondere die Östrogenmonotherapie ohne Gestagenschutz bei nicht-hysterektomierten Frauen. Eine Tamoxifenbehandlung nach Mammakarzinom führte zu einer Verdopplung des relativen Risikos für die Entstehung eines EC (Braithwaite). Ein HNPCC-Syndrom („hereditary non-polyposis colorectal cancer, Lynch-Syndrom) gilt als genetischer Risikofaktor (S3-Leitlinie Diagnostik 2018, Emons und Steiner 2019).

Risikoreduzierende Faktoren können z. B. körperliche Aktivität, die späte Geburt des letzten Kindes oder die Einlage eines Levonorgestrel-haltigen IUDs sein.

34.2 Diagnostik

34.2.1 Prävention und Früherkennung

Es liegt gegenwärtig keine Evidenz dafür vor, dass eine transvaginale Sonografie als Früherkennungsmaßnahme für ein EC dessen krankheitsspezifische Mortalität senken kann.

Tab. 34.2 FIGO/TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms (7. Aufl., Sobin et al. 2009; Wittekind und Oberschmid 2010)

FIGO	TNM	Befund	Verteilung
I	T1	Tumor begrenzt auf Corpus uteri	71,0 %
IA	T1a	Tumor begrenzt auf das Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums	
IB	T1b	Tumor infiltriert mehr als die Hälfte des Myometriums	
II	T2	Tumor infiltriert das Stroma der Cervix uteri, breitet sich aber nicht jenseits des Uterus aus	12,2 %
III	T3 und/oder N1	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie nachfolgend beschrieben	13,5 %
IIIA	T3a	Tumor befällt Serosa des Corpus uteri und/oder der Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen) ^a	
IIIB	T3b	Vaginalbefall und/oder Befall der Parametrien (direkte Ausbreitung oder Metastasen)	
IIIC	T3c oder N1	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten	
IIIC1	T3c1	Metastasen in Beckenlymphknoten	
IIIC2	T3c2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten mit/ohne Metastasen in Beckenlymphknoten	
IV	T4 und/oder M1	Ausbreitung, wie nachfolgend beschrieben oder Fernmetastasen	3,2 %
IVA	T4	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Darmschleimhaut ^{b,c}	
IVB	M1	Fernmetastasen	

^a Eine positive peritoneale Zytologie sollte gesondert diagnostiziert und ohne Änderung des Stadiums dokumentiert werden

^b Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren

^c Eine Invasion der Schleimhaut von Blase und/oder Rektum bedarf der Sicherung durch eine Biopsie
Regionäre Lymphknoten sind die parazervikalen, die parametranen, hypogastrischen (Nodi lymphatici [NII.] iliacae internae, NII. obturatoriae), die NII. iliacae communes und die NII. iliacae externae sowie diejenigen präsakraler und lateraler sakraler Lokalisation und die paraaortalen Lymphknoten
Fernmetastasen sind neben einer Peritonealkarzinose und Metastasen in anderen Organen (ausgenommen Metastasen in der Vagina, der Beckenserosa oder der Adnexen) auch Metastasen in inguinalen Lymphknoten und Metastasen in anderen intraabdominalen Lymphknoten als den paraaortalen und/oder Beckenlymphknoten

Dies gilt sicher für alle **asymptomatischen Patientinnen ohne erhöhtes Risiko**. Daher soll die transvaginale Sonografie in diesem Zusammenhang auch nicht durchgeführt werden. Dies gilt aber darüberhinaus auch für **asymptomatische Patientinnen mit erhöhtem Risiko** (Lynch-Syndrom, Diabetes, metabolisches Syndrom, Hormontherapie). Auch andere Früherkennungsmaßnahmen

wie die Endometriumbiopsie per Pipelle, die Hysteroskopie oder die Tumormarkerbestimmung konnten bei diesen Patientinnen die krankheitsspezifische Mortalität nicht senken. Für Patientinnen mit HNPCC-Syndrom wird dennoch basierend auf Empfehlungen des internationalen HNPCC-Konsortiums ein Früherkennungs-Algorithmus angeboten (Vasen et al. 2013).

34.2.2 Abklärung der symptomatischen Patientin

Leitsymptom des Endometriumkarzinom stellt die abnorme, uterine Blutung dar. Diese kann bereits prämenopausal vorliegen. Allerdings liegt das Risiko zumindest für eine atypische Endometriumhyperplasie in diesen Fällen bei unter 1,5 %. Daher soll bei prämenopausalen Patientinnen ohne Risikofaktoren auch zunächst ein konservativer Behandlungsversuch unternommen werden. Erst bei Versagen dieser Maßnahme käme eine operative Abklärung in Betracht (Pennant et al. 2017).

In den meisten Fällen tritt das Endometriumkarzinom jedoch in einem höheren Alter auf und führt dann zur Postmenopausenblutung (PMB).

Die weitere Abklärung erfolgt hierbei neben der klinischen, vaginalen Untersuchung auch durch die transvaginale Sonografie, mit der vor allem die Endometriumdicke und die Sonomorphologie des Endometriums beurteilt werden.

Bei einem erstmaligen Auftreten einer Postmenopausenblutung ohne klinisches Korrelat und bei einer Endometriumdicke unter 3 mm kann zunächst eine klinische und sonografische Verlaufskontrolle in drei Monaten erfolgen.

In allen anderen Fällen wird in der Regel eine operative Abklärung erforderlich. Diese erfolgt dann über diagnostische Hysteroskopie und fraktionierte Abrasio.

➤ **Leitsymptom des Endometriumkarzinoms stellt die abnorme uterine Blutung dar: In der Prämenopause können das Meno-/Metrorrhagien sein, später dann typisch die Postmenopausenblutung.**

34.2.3 Basisdiagnostik

Die ersten Abklärungsschritte einer abnormen uterinen Blutung stellen in der Regel folgende Untersuchungen dar:

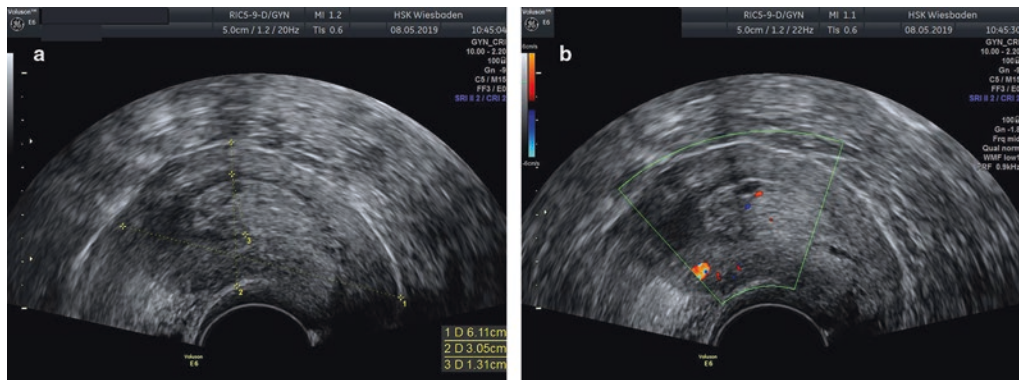
1. Klinische gynäkologische Untersuchung mittels SpekulumEinstellung und rektovaginaler Tastuntersuchung. Damit soll

der Uterus als Ursache der Blutung nachvollzogen und ein eventuell organüberschreitendes Wachstum eines EC erkannt werden (vaginaler oder parametraner Befall).

2. Transvaginale Sonografie. Mit der transvaginalen Sonografie kann die Dicke und die Morphologie des Endometriums bestimmt werden (z. B. typische kleinzystische Veränderungen unter Tamoxifeneinnahme). Zusätzlich kann mit der Duplexsonografie eine auffällig vermehrte Perfusion im Endometrium nachgewiesen werden. Eine Infiltration in das Myometrium kann darüberhinaus bei fortgeschrittenen Befunden oftmals gesehen werden. Ferner kann die verbliebene restliche myometrane Strecke bestimmt werden, was bei nachfolgenden operativen Maßnahmen dem Operateur einen Anhalt für die Belastbarkeit des Myometriums unter Manipulation gibt (■ Abb. 34.2).
3. Der schlussendlich definitive Nachweis eines Endometriumkarzinoms gelingt über die histologische Sicherung – in der Regel per fraktionierter Abrasio. Zusätzlich sollte eine diagnostische Hysteroskopie erfolgen. Damit können z. B. Endometriumpolypen als Tumorsitz sicherer lokalisiert und gezielt abgetragen werden.

■ Präoperative Untersuchungen/präoperatives Staging

- Präoperatives Routinelabor (Blutbild, Gerinnung, Elektrolyte)
- Röntgenthorax zum Ausschluss einer Lungentumorfilarisierung bzw. von Pleuraergüssen
- Ultraschall der Nieren zum Ausschluss einer Harnleiterobstruktion bei parametraner Infiltration
- Ggf. Ultraschall der Leber zum Ausschluss einer hepatischen Metastasierung
- Bei Verdacht auf ein fortgeschrittenes Tumorgeschehen ggf. zusätzliche Untersuchungen zur Beurteilung eines möglichen organüberschreitenden Wachstums (Zystoskopie/Rektoskopie, CT/MRT Becken)



■ **Abb. 34.2** Typisches Bild einer transvaginalen Sonografie bei einer Patientin mit Endometriumkarzinom. (Quelle: Prof. Eichbaum, Helios HSK Wiesbaden)

34.3 Therapie

34.3.1 Therapie der Vorstufen des Endometriumkarzinoms

In der aktuellen WHO-Nomenklatur wird eine **Endometriumhyperplasie ohne Atypien** unterschieden von einer **Endometriumhyperplasie mit Atypien (AEH, synonym: endometrioides intraepitheliales Neoplasie/EIN)** (S3-Leitlinie Diagnostik 2018, Emons und Steiner 2019).

Während eine Endometriumhyperplasie **ohne Atypien** nur ein sehr geringes (1 %) Risiko für die Entwicklung eines EC beinhaltet und daher in der Regel keiner spezifischen Therapie, liegt das Entartungsrisiko bei Vorliegen einer Endometriumhyperplasie **mit Atypien** bei ca. 30 %. Bei postmenopausalen Patientinnen oder bei prämenopausalen Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung soll daher in dieser Situation eine totale Hysterektomie, ggf. unter Mitnahme beider Adnexe durchgeführt werden. Eine so durchgeführte präventive Therapie führt zu einem krankheitsfreien Überleben von mindestens 99 % (Zaino et al. 2014).

Im individuellen Fall bei noch bestehendem Kinderwunsch kann ein fertilitätserhaltendes Vorgehen unter einstweiligem Erhalt von Uterus und Adnexen gewählt werden. Voraussetzung ist die umfassende Risikoaufklärung

der Patientin. Diesen Fällen geht in der Regel eine histologische Sicherung der AEH durch Hysteroskopie und fraktionierte Abrasio voraus. Nach umfassender Abklärung (u. a. MRT) und bestmöglichem Ausschluss eines invasiven Tumorgeschehens kann in der Folge eine kurzfristige konservative Gestagentherapie unter sechsmonatigen histologischen Kontrollen des Endometriums erfolgen, bis der Kinderwunsch realisiert ist. Die Patientin sollte danach die definitive Therapie im Sinne der totalen Hysterektomie unter ggf. Mitnahme der Adnexe erhalten.

34.3.2 Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

Grundlage der operativen Therapie des Endometriumkarzinoms stellt die totale Hysterektomie in der Regel unter Mitnahme beider Adnexe dar. Im individuellen Fall kann bei einer prämenopausalen Patientin ohne spezifische, besondere Risiken die Belassung der Ovarien besprochen werden. Dies ist jedoch besonders in klinischen Situationen unter entsprechender umfassender Aufklärung vorbehalten.

Der operative Zugang für die totale Hysterektomie kann per medianer Längslaparotomie erfolgen. Gleichwertig möglich

ist für das frühe Endometriumkarzinom die totale laparoskopische Hysterektomie (TLH) oder die laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie (LAVH) (Walker et al. 2009, 2012; Zullo et al. 2012). Beide Techniken können genauso auch robotisch unterstützt durchgeführt werden.

Das primäre Ziel der Operation stellt das abschließende chirurgische Staging dar, insofern müssen obligat neben der Hysterektomie $\pm$ Adnexektomie beidseits auch die Entnahme einer Spülzytologie sowie die Biopsie sämtlicher klinisch auffälliger Peritonealbefunde erfolgen, ferner die Entfernung klinisch oder bildgebend suspekter Lymphknoten.

Der regionäre Lymphabfluss des Endometriums beinhaltet die pelvinen sowie die paraaortalen Lymphknoten. Eine systematische Lymphonodektomie sollte bei allen Typ-II-Karzinomen erfolgen, ferner bei Typ-I-Karzinomen in den Stadien pT1b G3 und pT2–pT4 G1–3, sofern makroskopisch Tumorfreiheit erzielt werden kann. Bei Karzinosarkomen wird ebenfalls analog zum EC eine systematische Lymphonodektomie empfohlen). Dabei sollten mindestens 15 pelvine Lymphknoten sowie 10 paraaortale Lymphknoten bis zur infrarenalen Region extirpiert werden.

Die Sentinel-Lymphonodektomie stellt eine besondere Staging-Methode dar, die Rahmen zahlreicher Studien evaluiert wurde und weiterhin untersucht wird (Rossi et al. 2017). Über bislang noch nicht konsensual standardisierte Markierungswege (intraoperativ, subendometrial) können unterschiedliche Tracer (Patentblau, Technetium^{99m}, Indocyaningrün) appliziert werden, um den betreffenden Sentinel-Lymphknoten zu markieren und gezielt zu entnehmen. Damit könnte die Morbidität der operativen Therapie entscheidend gesenkt werden. Die Methode stellt jedoch aktuell in Deutschland noch keinen akzeptierten Standard dar und soll daher als alleiniges Verfahren nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden.

In fortgeschrittenen Stadien kann die multiviszzerale chirurgische Therapie bis hin zur Exenteration ein individuell sinnvoller Ansatz sein, sofern makroskopische Tumorfreiheit erzielt werden kann. Im Einzelfall kann auch die multimodale Therapieplanung, kombiniert mit einer primären Chemotherapie und/oder einer Radiatio, eine gute Option darstellen.

34.3.3 Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms

Eine primäre Radiotherapie ist den Fällen vorbehalten, bei denen ein regional begrenztes Tumorgeschehen vorliegt, das jedoch lokal inoperabel ist oder bei denen eine Operation aus anderen Gründen (Narkosefähigkeit, Wunsch der Patientin) nicht möglich ist.

Eine postoperative, adjuvante Strahlentherapie hat das primäre Ziel, das Lokalrezidivrisiko im individuellen Fall zu senken.

Für das Endometriumkarzinom (Typ I und II) gilt die Empfehlung zur postoperativen Radiotherapie für folgende Indikationen:

- pT1a (mit myometranem Befall) G3 pNX/0 $\rightarrow$ vaginale Brachytherapie
- pT1b G1–2 pNX/0 $\rightarrow$ vaginale Brachytherapie
- pT1b G3 pNX oder pT2 pNX $\rightarrow$ vaginale Brachytherapie oder perkutane Strahlentherapie des Beckens
- pT1b G3 pN0 oder pT2 pN0 $\rightarrow$ vaginale Brachytherapie
- in den Stadien pT3 und pT4 kann alternativ oder zusätzlich zu einer Chemotherapie zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle eine externe Bestrahlung des Beckens durchgeführt werden

Die optimale adjuvante Therapie für sog. High-risk-Fälle (pT1b G3, pT3/pT4 oder Typ-II-Karzinome) konnte bislang noch nicht abschließend geklärt werden. Hier liegen mittlerweile Ergebnisse randomisierte Phase-III-Studien (GOG-258, PORTEC-3) (De Boer et al. 2018), ein optimiertes Konzept

zur effektiven Kombination von adjuvanter Radio- und Chemotherapie muss aber weiterhin noch erst entwickelt werden.

Bei einem Karzinosarkom sollte im Stadium I und II postoperativ eine Radiatio des Beckens angeschlossen werden, um die regionale Kontrolle zu verbessern.

34.3.4 Systemtherapie des Endometriumkarzinoms

Für eine adjuvante endokrine Therapie mit Gestagenen gibt es weiterhin keine ausreichende Datengrundlage, sodass eine solche Behandlung außerhalb von Studien nicht empfohlen wird.

Bezüglich des Stellenwertes einer adjuvanten, postoperativen Chemotherapie hat sich die Evidenz dahingehend bestätigt, dass Patientinnen mit einem Tumorstadium pT3 bzw. pN1 eine adjuvante Chemotherapie erhalten sollten. Ferner sollten Patientinnen mit einem Tumorstadium pT4a bzw. einer M1-Situation eine adjuvante Chemotherapie bekommen – sofern durch die vorherige Operation eine makroskopische Tumorfreiheit erzielt wurde bzw. maximal ein Tumorrest von 2 cm verblieben ist. Eine adjuvante Chemotherapie sollte standardgemäß mit Carboplatin und Paclitaxel durchgeführt werden.

Bei Patientinnen mit einem Karzinosarkom kann im Stadium I und II eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Empfohlene Regime sind hier Cisplatin/Ifosfamid oder Carboplatin/Paclitaxel.

Im Falle eines lokal nicht angehbaren Rezidivs oder einer Fernmetastasierung kann eine Systemtherapie gegenüber best supportive care abgewogen werden. In diesem Zusammenhang gibt es keine Daten, die einen Überlebensvorteil für eine endokrine Therapie gegenüber supportiven Maßnahmen gezeigt haben. Dennoch sind Ansätze z. B. mit 200 mg/die Medroxyprogesteronacetat (MPA) oder 160 mg/die Megestat (MGA) möglich. Als chemotherapeutische Therapiemöglichkeit bestehen Optionen mit Anthrazyklinen, Platinderivaten und Taxanen.

34.4 Nachsorge

34.4.1 Hintergrund der Nachsorge

Die Prognose des Endometriumkarzinoms ist im Allgemeinen gut. Dennoch kommt es auch im Stadium I–II in ca. 15 % der Fälle zu einem Rezidiv. Darüberhinaus führt in vielen Fällen die Primärtherapie zu nachhaltig bestehenden Nebenwirkungen (Eichbaum 2017).

34.4.2 Erkennen, Lindern und Behandeln von therapiebedingten Nebenwirkungen

Ziel der Nachsorge ist es daher zum einen, eventuell anhaltende Nebenwirkungen zu erkennen, zu lindern und zu behandeln. Zentral geht es dabei um postoperative und/oder postradiogene abdominelle und/oder vaginale Beschwerden. Zum anderen gilt es, menopausale Beschwerden und z. B. Probleme der sexuellen Dysfunktion zu behandeln.

34.4.3 Erkennen des Lokalrezidivs

Bei Auftreten eines umschriebenen Lokalrezidivs besteht in den meisten Fällen weiterhin eine kurative Behandlungsoption. Daher ist die Nachsorge besonders auf das Erkennen dieser Situation ausgerichtet und erfolgt symptomorientiert über eine gynäkologische Untersuchung. Transvaginale Sonografie, Bestimmung von Ca 125 oder die Durchführung von Schichtbilduntersuchungen haben keinen standardisierten Stellenwert im Nachsorgealgorithmus und werden kontrovers diskutiert. Sie sollten im individuellen Fall gezielt zur weiteren Abklärung unklarer Befunde eingesetzt werden.

Insbesondere in den ersten zwei Jahren nach Primärtherapie ist das Risiko für ein Lokalrezidiv besonders erhöht. Daher sollten die Nachsorgeuntersuchungen gestaffelt in unterschiedlich langen Zeitintervallen erfolgen.

In den ersten drei Jahren nach Primärtherapie werden dreimonatige Nachsorgeuntersuchungen empfohlen, im vierten und fünften Jahr dann halbjährige Intervalle. Danach kann die gynäkoonkologische Nachsorge jährlich stattfinden.

34.5 Zusammenfassung und aktuelle Empfehlungen

Evidenz- bzw. konsensbasierte Statements und Empfehlungen (Auszug aus der aktuellen S3-Leitlinie, analog zu den im Kapitel behandelten Themen):

1. Ein spätes Menarchealter und ein spätes Alter bei der Geburt des letzten Kindes sind mit einem reduzierten Risiko, ein spätes Menopausenalter ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert.
2. Diabetes mellitus, eine gestörte Glukosetoleranz, das metabolische Syndrom und das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) erhöhen das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.
3. Ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) erhöht das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.
4. Die Verwendung von Intrauterinpessaren (Kupferspirale oder therapeutisch eingesetzte Levonorgestrelspirale) ist mit einem reduzierten Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert.
5. Die vorliegenden Daten zeigen nicht, dass Früherkennungsuntersuchungen von asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom mit transvaginalen Ultraschall die endometriumkarzinomspezifische Mortalität senken.
6. Das Risiko für ein Endometriumkarzinom oder eine atypische Endometriumhyperplasie bei prämenopausalen Frauen mit abnormen uterinen Blutungen liegt unter 1,5 %.
7. Bei Frauen mit prämenopausaler abnormer uteriner Blutung ohne Risikofaktoren (suspekte Zytologie, Adipositas, Lynch-Syndrom, Diabetes, Polypen u. a.) sollte zunächst ein konservativer Therapieversuch unternommen werden, sofern die Blutung nicht hämodynamisch relevant ist. Bei Versagen der konservativen Therapie sollte eine Hysteroskopie/ Abrasio erfolgen.
8. Für die sichere Diagnose eines Endometriumkarzinoms ist die Hysteroskopie in Kombination mit fraktionierter Abrasio der Goldstandard.
9. Bei einer Frau mit erstmaliger PMB und einer Endometriumdicke ≤ 3 mm sollte zunächst eine sonografische und klinische Kontrolluntersuchung in drei Monaten erfolgen.
10. Das Weiterbestehen oder Wiederauftreten der klinischen Symptomatik oder Zunahme der Endometriumdicke soll zu einer histologischen Abklärung führen.
11. Beim histologisch gesicherten primären Endometriumkarzinom sollte eine transvaginale Sonografie zur Beurteilung der Myometriuminfiltration und einer Zervixinfiltration erfolgen.
12. Bei begründetem Verdacht auf Fernmetastasierung sollten zur Therapieplanung mögliche Fernmetastasen mittels Schnittbildgebung (und ggf. Skelettszintigrafie) evaluiert werden.
13. Die Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms soll nach der jeweils gültigen FIGO-/TNM-Klassifikation erfolgen.
14. Eine Endometriumhyperplasie ohne Atypien soll nicht durch Hysterektomie behandelt werden.
15. Bei postmenopausalen Patientinnen und bei prämenopausalen Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung und Vorliegen einer atypischen Hyperplasie des Endometriums soll eine totale Hysterektomie ggf. eine Adnexektomie durchgeführt werden.
16. Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen einer atypischen Hyperplasie

Uterus und Adnexe belassen werden, wenn eine Laparoskopie mit vaginalem Ultraschall oder mit MRT zur bestmöglichen Beurteilung des Risikos eines Adnexbefalls/einer myometranen Infiltration erfolgt ist.

17. Bei Vorliegen eines frühen Endometriumkarzinoms soll eine Hysterektomie und beidseitige Adnexexstirpation durchgeführt werden.
18. Alle suspekten oder palpatorisch bzw. makroskopisch vergrößerten Lymphknoten sollen entfernt werden.
19. Beim Endometriumkarzinom Typ I, pT1b, G3 sollte eine systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden.
20. Beim Endometriumkarzinom Typ I, pT2 bis pT4, M0, G1–3 sollte die systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden, wenn makroskopisch Tumorfreiheit erzielt werden kann.
21. Beim Endometriumkarzinom Typ II sollte die systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden, wenn makroskopisch Tumorfreiheit erzielt werden kann.
22. Wenn eine systematische LNE indiziert ist, sollte sie pelvin und infrarenal-para-aortal durchgeführt werden.
23. Die alleinige Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Endometriumkarzinom soll nur im Rahmen von kontrollierten Studien durchgeführt werden.
24. Bei endometrioiden Adenokarzinomen des Endometriums im vermuteten Frühstadium sollte die Hysterektomie und beidseitige Adnexexstirpation durch ein laparoskopisches oder laparoskopisch assistiertes vaginales Verfahren erfolgen.
25. Roboterunterstützte laparoskopische Verfahren können in gleicher Weise wie die konventionelle Laparoskopie zur Operation des EC eingesetzt werden.
26. Bei fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (inklusive Karzinosarkomen) kann eine operative Tumorreduktion mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit durchgeführt werden.
27. Im Stadium pT1b, G1 oder G2 pNX/0 und im Stadium pT1a (mit Myometriumbefall), G3 pNX/0, endometrioides EC (Typ I), sollte postoperativ die alleinige vaginale Brachytherapie zur Reduktion des Vaginalrezidivrisikos durchgeführt werden.
28. Patientinnen im Stadium pT1b pNX G3 oder im Stadium pT2 pNX, endometrioides EC (Typ I) sollten eine vaginale Brachytherapie erhalten, alternativ kann eine perkutane Strahlentherapie durchgeführt werden.
29. Patientinnen nach systematischer LNE im Stadium pT1b pN0 G3 oder im Stadium pT2 pN0, endometrioides EC (Typ I), sollten eine vaginale Brachytherapie erhalten. Eine perkutane Strahlentherapie soll hier nicht durchgeführt werden.
30. Für Patientinnen mit positiven LK-Befall der uterinen Serosa, der Adnexe, der Vagina, der Blase oder des Rektums (also insgesamt Stadien III bis IVA) mit endometrioidem EC (Typ I) kann zusätzlich zur Chemotherapie zur Verbesserung der lokalen Kontrolle eine postoperative externe Beckenbestrahlung durchgeführt werden.
31. Zur Verbesserung der lokalen Kontrolle sollte beim Karzinosarkom eine postoperative Radiotherapie beim Vorliegen eines Stadiums FIGO I oder II durchgeführt werden.
32. Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium pT3 und/oder pN1 sollten eine adjuvante Chemotherapie erhalten.
33. Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium pT4a oder M1, die makroskopisch tumorfrei operiert wurden oder einen maximalen postoperativen Resttumor unter 2 cm haben, sollten eine Chemotherapie erhalten.
34. Eine adjuvante Chemotherapie beim Endometriumkarzinom sollte mit Carboplatin und Paclitaxel durchgeführt werden.
35. Eine Anamneseerhebung mit gezielter Abfrage von Symptomen und die klinische gynäkologische Untersuchung mit

Spiegeleinstellung und rektovaginaler Palpationsuntersuchung sollte in den ersten 3 Jahren nach Abschluss der Primärtherapie in 3- bis 6-monatigen Abständen und in den Jahren vier und fünf halbjährlich durchgeführt werden.

36. Eine Exenteration kann bei Frauen mit Rezidiv nach EC im Einzelfall erwogen werden.
37. Eine endokrine Therapie mit MPA (200 mg/d) oder MGA (160 mg/d) kann bei Frauen mit Rezidiv nach EC durchgeführt werden.
38. Eine systemische Chemotherapie kann bei Frauen mit nicht lokal therapierbarem EC-Rezidiv oder bei Fernmetastasierung durchgeführt werden.

Literatur

- De Boer SM et al (2018) Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19(3):295–309
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2017) ICD-10-GM 2018 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 1. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln (im Druck)
- Eichbaum M (2017) Nachsorge des Endometriumkarzinoms. *Der Onkologe* 23:23–28
- Emons G, Steiner E (2019) für die Leitliniengruppe. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Endometriumkarzinom. *Der Frauenarzt* 60(3):156–59
- Krebs in Deutschland 2011/2012 (2015) Gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Berlin
- Pennant ME et al (2017) Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG* 124(3):404–411
- Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, Method M, Ade M, Ivanova A, Boggess JF (2017) A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 18:384–392
- S3-Leitlinie Diagnostik (2018) Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Version 1.0 April 2018, AWMF-Registernummer 032/034-OL
- Vasen HF et al (2013) Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 62(6):812–823
- Walker JL et al (2009) Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: gynecologic oncology group study LAP2. *J Clin Oncol* 27(32):5331–5336
- Walker JL et al (2012) Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: gynecologic oncology group LAP2 study. *J Clin Oncol* 30(7):695–700
- Wittekind C, Oberschmid B (2010) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Endometriumkarzinom. In: Wittekind C, Meyer HJ (Hrsg) TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 7. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim
- Zaino R, Carinelli SG, Ellenson LH (2014) Tumours of the uterine Corpus: epithelial Tumours and Precursors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Hrsg) WHO classification of tumours of female reproductive organs. IARC Press, Lyon. S 125–126
- Zullo F, Falbo A, Palomba S (2012) Safety of laparoscopy vs laparotomy in the surgical staging of endometrial cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 207(2):94–100



Zervixkarzinom

Lena Gabriel und Erich-Franz Solomayer

35.1 Basisdiagnostik – 468

35.2 Staging – 468

35.3 Therapie – 470

35.3.1 Präkanzerosen – 470

35.3.2 Zervixkarzinom – operative Therapie – 471

35.3.3 Zervixkarzinom – Radio(Chemo)Therapie – 473

35.3.4 Zervixkarzinom – systemische Therapie – 474

35.4 Nachsorge und Prognose – 475

Literatur – 475

35.1 Basisdiagnostik

➤ Die häufigsten Symptome des Zervixkarzinoms sind Kontaktblutungen und irreguläre Blutungen.

Um o. g. Symptome weiter abzuklären bzw. das Vorliegen eines Zervixkarzinoms auszuschließen, sind folgende Untersuchungen notwendig:

- Gynäkologische Untersuchung mit Inspektion von Vagina und Portio uteri durch Spiegeleinstellung, ggf. ergänzt durch erweiterte Kolposkopie
- Bimanuelle vaginale und rektale Untersuchung zur Beurteilung der Tumorausdehnung auf die Parametrien bzw. Sakrouterinligamente
- Sicherung der Diagnose durch kolposkopisch gezielte Biopsie bei kolposkopischem Befund oder makroskopischem Tumor
- Bei Verdacht auf endozervikalen Prozess Kürettage der Zervix

Für Details bezüglich zytologischer, kolposkopischer und histologischer Abklärung im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms vgl. ► Abschn. 29.3.

Neben der klinischen und histologischen Basisdiagnostik können folgende Laboruntersuchungen sinnvoll sein:

- Präoperatives Routinelabor (Blutbild, Elektrolyte, Nierenwerte, Leberwerte, Gerinnung)
- Hämoglobin zur Beurteilung der Blutungsanämie
- Kreatinin zur Beurteilung einer postrenalen Obstruktion
- Ggf. Tumormarker SCC bei Plattenepithelkarzinomen bzw. CEA und CA 125 bei Adenokarzinomen zur Verlaufskontrolle bei metastasierten Tumoren unter Therapie

35.2 Staging

➤ Die wesentliche Grundlage der prätherapeutischen Stadieneinteilung (FIGO-Klassifikation) sind die vaginale und rektale Tastuntersuchung (ggf. auch in Narkose) sowie die genaue Feststellung der Tumorgrenzen im Bereich der Vagina möglichst unter kolposkopischer Kontrolle.

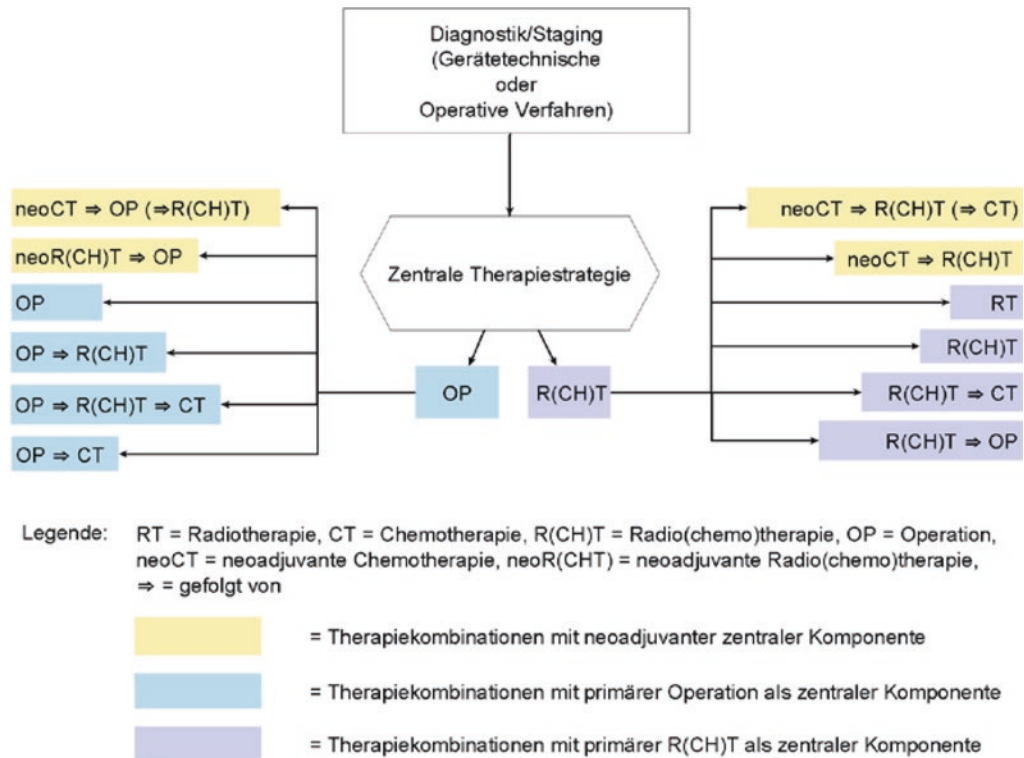
Folgende Untersuchungen sollten bzw. können im Rahmen des prätherapeutischen Stagings zusätzlich erfolgen:

- Transvaginale Sonografie
- Sonografie der Nieren zur Erkennung einer Ureterobstruktion (z. B. bei Verdacht auf parametrane Infiltration), welche ggf. prätherapeutisch mittels Ureterschienung behoben werden sollte
- Sonografie der Leber zur Erkennung von Lebermetastasen
- Zysto- und Rektoskopie bei Verdacht auf Organinfiltration
- Ggf. Thoraxröntgen zur präoperativen Vorbereitung sowie in fortgeschrittenen Stadien zur Erkennung von Lungenmetastasen
- Ggf. ab einem Stadium FIGO IIB Kernspintomogramm des Beckens zur Beurteilung der Tumorgöße und der Infiltration von Nachbarorganen sowie der Parametrien ergänzend zur bimanuellen Tastuntersuchung
- CT Thorax/Abdomen für Staging (nicht für die Tumorausdehnung; dafür ist NMR besser)

➤ Zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausdehnung, insbesondere der Infiltration von Blase und Rektum sowie des pelvinen bzw. paraaortalen Lymphknotenstatus, erscheint das endoskopische operative Staging am sinnvollsten (■ Abb. 35.1).

TNM-Kategorien	FIGO-Stadien	Ausbreitungsgrad
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		kein Anhalt für Primärtumor
Tis	*	Carcinoma in situ (CIS, präinvasives Karzinom) entspricht der hochgradigen plattenepithelialen Dysplasie (CIN 3)
T1	I	Tumor begrenzt auf Zervix
> T1a	IA	invasives Karzinom ausschliesslich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe, gemessen von der Basis des Epithels und einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger
> T1a1	IA1	gemessene Stromainvasion von 3,0 mm oder weniger in die Tiefe und 7,0 mm oder weniger in horizontaler Ausbreitung
> T1a2	IA2	gemessene Stromainvasion von mehr als 3,0 mm, aber nicht mehr als 5,0 mm mit einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger
T1b	IB	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion >T1a2 / IA2
> T1b1	IB1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
> T1b2	IB2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
T2	II	Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
> T2a	IIA	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametriums
> T2a1	IIA1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
> T2a2	IIA2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
> T2b	IIB	Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand
T3	III	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
> T3a	IIIA	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand
> T3b	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
T4	IV	Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens

■ **Abb. 35.1** FIGO/TNM-Klassifikation des Zervixkarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014)



■ **Abb. 35.2** Therapiearten und deren Kombinationen bei primärem Zervixkarzinom; S3-Leitlinie Zervixkarzinom, 2014 (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014)

35.3 Therapie

Die Festlegung der Therapieentscheidung sollte erst nach vollständiger Basisdiagnostik und nach Vorliegen des histologisch gesicherten Tumorstadiums erfolgen. Ziel der Therapie sollte immer eine individuelle Therapie sein, eine Über- oder Untertherapie sollte vermieden werden (■ [Abb. 35.2](#)). Folgende Faktoren sollten berücksichtigt werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014):

- der Allgemeinzustand (bei hoher Komorbidität),
- die Lebenssituation der Patientin,
- das klinisch/histologisch definierte Stadium der Erkrankung,
- der Menopausenstatus,
- der potenzielle Kinderwunsch,

- Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten,
- etwaige Risikofaktoren.

35.3.1 Präkanzerosen

Während CIN-1- und CIN-2-Läsionen aufgrund ihrer hohen Regressionsrate im Abstand von bis zu 12 Monaten kolposkopisch-zytologisch kontrolliert werden können, sollte bei CIN-3-Läsionen die operative Therapie mittels elektrischer Schlinge oder Konisation in Kombination mit einer Zervixkürettage erfolgen (s. auch ► [Kap. 30](#), Münchner Nomenklatur III). Bei ektozervikalischen Läsionen kann stattdessen ggf. auch die Laserevaporisation durchgeführt werden.

Idealerweise erfolgen die Diagnostik und Therapie von Präkanzerosen der Cervix uteri durch einen Spezialisten mit Erfahrung in Kolposkopie, Zytologie, Histologie, HPV-Diagnostik und der chirurgischen Behandlung dieser Veränderungen.

■ Tip

Die operative Therapie von Präkanzerosen sollten immer unter kolposkopischer Sicht bzw. nach Essig- und Iod-Probe erfolgen!

■ Destruierende Therapieverfahren

Unter die destruierenden Therapieverfahren fallen die Laservaporisation und die Elektrokauterisation.

➤ **Destruierende Verfahren stehen zur Disposition nach histologischer Sicherung einer mittel- bis hochgradigen Läsion, die sich ohne endozervikale Ausdehnung im Bereich der Ektozervix befindet. Bei Verdacht auf Mikroinvasion oder Invasion sind destruierende Verfahren kontraindiziert.**

■ Exzidierende Therapieverfahren

Unter die exzidierenden Therapieverfahren fallen folgende Optionen:

- Laserkonisation (CO₂-Laser)
- Hochfrequenzschlinge (mit ECC)
- Messerkonisation (mit ECC)
- Endozervikale Kürettage (ECC)
- Hysterektomie

➤ **Die exzidierenden Verfahren kommen zur Anwendung bei Verdacht auf Invasion, kolposkopisch nicht komplett einsehbarer Transformationszone, Dysplasieausdehnung in den Zervixkanal, histologisch gesicherter Dysplasie in der Endozervikalkürettage oder Verdacht auf Adenocarcinoma in situ.**

35.3.2 Zervixkarzinom – operative Therapie

Wichtige Risikofaktoren bei der Entscheidung zur operativen Therapie sind (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014):

- Lymphgefäßinfiltration (L0 vs. L1)
- Resektionsränder (R0 vs. R1)
- Grading (G1–2 vs. G3), nur in Kombination mit zwei weiteren Risikofaktoren
- Neuroendokrines Karzinom
- Tumorausdehnung > 4 cm
- Histologisch positive Lymphknotenmetastasen (pN1)

In den Stadien FIGO I–II wird die operative Therapie stadienabhängig durchgeführt (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014) (■ Tab. 35.1).

■ Hysterektomie

Als Standardoperation beim Zervixkarzinom gilt die abdominelle radikale Hysterektomie, klassifiziert nach Piver et al. (1974) in Anlehnung an Empfehlungen von Wertheim, Meigs, Latzko und Okabayashi. Hierbei werden die Parametrien stadienabhängig mit ausreichendem Sicherheitsabstand zum Tumor (Piver II oder III) dargestellt und abgesetzt.

■ Lymphadenektomie

Ab einem Stadium FIGO IA2 bzw. IA1 L1 ist die pelvine Lymphadenektomie indiziert. Bei klinisch auffälligen Lymphknoten sollte eine Schnellschnittuntersuchung erfolgen. Bei einem Lymphknotenbefall wird die paraaortale Lymphadenektomie bis zum Abgang der Nierengefäße durchgeführt. Bei einem Befall der paraaortalen Lymphknoten sollte der Verzicht auf die radikale Hysterektomie erwogen werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014).

Tab. 35.1 Stadienabhängige operative Standardtherapie (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014)

Stadium	Therapie
FIGO IA1	– Konisation mit ECC bei Kinderwunsch (in sano) – Einfache Hysterektomie, bei L1: + pelvine LNE
FIGO IA2	– Konisation mit ECC bei Kinderwunsch (in sano) + pelvine LNE – Radikale Trachelektomie bei Kinderwunsch + pelvine LNE + Permanentcerclage – Radikale Hysterektomie + pelvine LNE – Fertilitätserhalt nur bei Vorliegen von nur einem Risikofaktor möglich!
FIGO IB1 + IIA1	– Radikale Trachelektomie bei Kinderwunsch und Tumor < 2 cm + pelvine LNE + Permanentcerclage – Radikale Hysterektomie + pelvine LNE ± paraaortale LNE
FIGO IB2 + IIA2 + IIB	– Radikale Hysterektomie + pelvine LNE ± paraaortale LNE

➤ **Sentinellymphonodektomie**
Die alleinige Sentinellymphonodektomie ist derzeit kein Standardverfahren (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014).

Die alleinige Sentinellymphonodektomie hat nur eine Aussagekraft bei

- Anfärbung mittels Patentenblau und radioaktivem Tracer,
- präoperativer beidseitiger Darstellung (Szintigrafie),
- intraoperativer beidseitiger Darstellung,
- einem Primärtumor < 2 cm,
- gleichzeitiger Entfernung aller zuvor bildgebend dargestellter Lymphknoten (Altgassen et al. 2008; Denschlag et al. 2011; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014).

■ **Adnexektomie**

Bei prämenopausalen Patientinnen mit Plattenepithelkarzinomen können im Rahmen der operativen Therapie die Adnexe i. d. R. erhalten werden. Hierbei ist zu beachten, dass ein Tumor > 4 cm als unabhängiger Risikofaktor für ovarielle Metastasen gilt (Lovato-Diaz 2007). Bei Isthmuskarzinomen bzw. bei Infiltration des Corpus uteri sollte die bilaterale Adnexektomie erfolgen. Bei

Adenokarzinomen ist die bilaterale Adnexektomie mit einem Risiko von knapp 9 % für ovarielle Metastasen abzuwägen.

In der Postmenopause sollte bei makroinvasivem Karzinom eine beidseitige Adnexektomie im Rahmen der Hysterektomie durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014).

■ **Exenterative Verfahren**

In Einzelfällen kann eine Exenteration in der Primärsituation zur Verhinderung einer Kloake oder mit kurativem Ansatz indiziert sein.

■ **Radikale Trachelektomie**

Bei der radikalen Trachelektomie wird nur ein Teil der Zervix mit den medialen Parametrien entfernt. Dieses fertilitätserhaltende Verfahren kann bei Kinderwunsch eingesetzt werden. Als Voraussetzungen für eine radikale Trachelektomie gelten G1- und G2- Plattenepithelkarzinome, fehlende Lymph- und Hämangiosis sowie eine Tumorgöße bis 2 cm. Der uterusnahe Resektionsrand sollte mindestens 5 mm Sicherheitsabstand aufweisen. Die pelvinen Lymphknoten müssen negativ sein (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014).

■ Rezidivchirurgie

Bei der operativen Rezidivtherapie sollte sich die Therapieentscheidung an der Lokalisation und Ausdehnung des Lokalrezidivs, am Vorhandensein von Fernmetastasen, an der Primärtherapie sowie am Allgemeinzustand (Komorbiditäten) und den Wünschen der Patientin orientieren (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014).

Bei Vorliegen eines Rezidivs mit Begrenzung auf das kleine Becken sowie nach Ausschluss von Fernmetastasen ist eine Exenteration in sano zu überlegen. Bei nicht in sano operablem Lokalrezidiv ist eine operative Therapie nur mit palliativer Zielsetzung sinnvoll.

35.3.3 Zervixkarzinom – Radio(Chemo)Therapie

Die Strahlentherapie beim Zervixkarzinom kann als perkutane Strahlentherapie, Brachytherapie, als Kombination dieser Verfahren sowie mit einer simultanen Chemotherapie durchgeführt werden.

■ Primäre Radio(chemo)therapie

Im Rahmen der primären Radio(chemo)therapie erfolgt immer eine Kombination aus perkutaner Radiatio und Brachytherapie (■ Tab. 35.2).

Aufgrund der signifikanten Verbesserung der lokalen Kontrolle, des erkrankungsfreien und Gesamtüberlebens durch die Kombination der Radiotherapie mit einer simultanen

Gabe von Cisplatin sollte diese immer der alleinigen Radiotherapie vorgezogen werden (Chemoradiotherapy for Cervical Cancer-Meta-analysis Collaboration – CCCMAC 2010). Die 5-malige wöchentliche Gabe von Cisplatin ($5 \times 50 \text{ mg/m}^2$) simultan zur Radiotherapie gilt hierbei als Standard.

Eine standardmäßige sekundäre Hysterektomie ist prinzipiell nicht indiziert. Ebenso sollte eine Radio(chemo)therapie im neoadjuvanten Setting außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014).

■ Adjuvante Radio(chemo)therapie

Eine ggf. erweiterte adjuvante Radio(chemo)therapie sollte bei Vorliegen folgender Kriterien im histologisch betroffenen Bereich durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014; Peters et al. 2000):

- Histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen pelvin (pN1)
- Histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen paraaortal (pM1)
- R1-Situation
- Simultan mehrere [≥ 3] Risikofaktoren (L1, V1, tiefe Stromainvasion, Tumorgöße $> 4 \text{ cm}$ sowie Grading G3, falls 2 weitere Risikofaktoren vorliegen)

■ Rezidivtherapie

Im Falle eines Rezidivs ist bei nicht vorbestrahlten Patientinnen die Durchführung

■ Tab. 35.2 Stadienabhängige Indikation zur primären Radio(chemo)therapie (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014)

Stadium	Therapie
FIGO IB1–IIA	Primäre R(CH)T als onkologisch gleichwertiges Verfahren zur operativen Therapie
FIGO IIB	Primäre R(CH)T ist zu bevorzugen
FIGO III	Primäre R(CH)T Therapie der Wahl nach ggf. operativem Staging

einer Radio(chemo)therapie möglich. Im Falle einer bereits erfolgten Radiatio sollte keine erneute Radiatio im betroffenen Bereich durchgeführt werden, außer zur palliativmedizinischer Linderung tumor-spezifischer Beschwerden (Schmerzen, Blutung) (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014).

35.3.4 Zervixkarzinom – systemische Therapie

Die systemische Chemotherapie ist als integraler Bestandteil der kombinierten Radio(chemo)therapie einer der Standards in der Primärbehandlung der Patientin mit Zervixkarzinom (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014).

■ Neoadjuvant

Eine neoadjuvante Chemotherapie, die intervallverkürzt (<14 Tage) und dosisintensiviert platinhaltig (Cisplatin > 40 mg/m² KOF) durchgeführt wird, verbessert die Operabilität und reduziert die Inzidenz positiver Lymphknoten, sofern das Karzinom primär als operabel angesehen wurde (FIGO-Stadium IB2–IIB) (Kim et al. 2013; Rydzewska et al. 2012). Auch bei präoperativ bereits dokumentierten Risikofaktoren wie „bulky disease“, Lymph- oder Hämangiosis oder bildgebendem Verdacht auf positive Lymphknoten kann die Alternative einer neoadjuvanten Chemotherapie diskutiert werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014). Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte jedoch bisher nicht erwiesen werden (Rosa et al. 2009; Rydzewska et al. 2012; Tierney 2004).

■ Adjuvant

Bezüglich einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie nach Operation oder nach Bestrahlung bzw. Radio(chemo)therapie ist aufgrund der großen Heterogenität der Studien und der zum Teil kleinen Fallzahlen keine Aussage möglich (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014). Es finden sich keine klinischen Belege, dass eine adjuvante Chemotherapie ohne gleichzeitige Bestrahlung einen klinischen Benefit bringt (Rosa et al. 2009).

■ Palliativ

Ist eine Operation oder eine Radio(chemo)therapie eines Rezidivs von Lymphknotenmetastasen oder von Organmetastasen nicht möglich, so muss eine palliative Chemotherapie diskutiert werden. In dieser Situation zeigte sich die Kombinationstherapie mit Cisplatin und Topotecan der Monotherapie mit Cisplatin überlegen (Long et al. 2005). Weitere Therapiemöglichkeiten bestehen in der Kombination mit Paclitaxel, Gemcitabine und Vinorelbin. Als Alternative zu Cisplatin gilt Carboplatin in Monotherapie (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014).

■ Zielgerichtete Therapie

Seit März 2015 besteht für den VEGF-Antikörper Avastin® (Bevacizumab) in Kombination mit einer Chemotherapie in der Europäischen Union (EU) eine Zulassung zur Behandlung des metastasierten oder fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Tewari et al. 2014). Eine signifikante Steigerung des Gesamtüberlebens, der Ansprechrates und des progressionsfreien Überlebens konnte für folgende Kombinationen nachgewiesen werden:

Bevacizumab (15 mg/kg Körpergewicht) mit

■ **Tab. 35.2** Nachsorgeintervalle bei primärem Zervixkarzinom (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014)

Jahre	Nachsorgeintervall
1.–3. Jahr	Alle 3 Monate – Anamnese – Rektovaginale Untersuchung – SpekulumEinstellung – Zytologie
4.–5. Jahr	Alle 6 Monate – s. o
Fakultative Untersuchungen	Bei klinisch unauffälligem Befund/asymptomatischer Patientin: – Kolposkopie – HPV-Testung – Vaginalsonografie – Sonografie der ableitenden Harnwege

- Cisplatin (50 mg/m² KOF) und Paclitaxel (135 oder 175 mg/m² KOF) 3-wöchentlich (q21d)
- Topotecan (0,75 mg/m² KOF, Tag 1–3) und Paclitaxel (175 mg/m² KOF) 3-wöchentlich (q21d)

➤ **Eine routinemäßige Kontrolle von Tumormarkern ist nicht empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2014).**

Erwartungsgemäß kam es bei den zusätzlich mit Bevacizumab behandelten Patientinnen zu einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen.

35.4 Nachsorge und Prognose

Die Überlebensrate eines primären Zervixkarzinoms wird vom Deutschen Krebsregister folgendermaßen angegeben (RKI 2013/2014):

- Relative 5-Jahres-Überlebensrate: 69 % (67–78 %)
- Relative 10-Jahres-Überlebensrate: 65 % (60–72 %)

Die Nachsorge beim Zervixkarzinom erfolgt symptomorientiert. Wichtig ist die Erkennung eines Lokalrezidivs, da hier ein kurativer Therapieansatz bestehen kann. Nur bei klinischem Hinweis auf ein Rezidiv ist die Indikation zur apparativen Diagnostik gegeben (■ Tab. 35.3).

Literatur

- Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, Köhler C, Dürst M, Schneider A, AGO Study Group (2008) Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol* 26(18):2943–2951
- Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration – CCCMAC (2010) Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1):CD008285
- Denschlag D, Woll J, Schneider A (2011) Stellenwert des Sentinel-Lymphknoten-Konzepts bei uterinen Karzinomen. *Frauenarzt* 52(1):46–51
- Kim HS et al (2013) Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 39(2):115–124
- Landoni F, Zanagnolo V, Lovato-Diaz L, Cooperative Task Force, et al (2007) Ovarian metastases in early-stage cervical cancer (IA2-IIA): a multicenter retrospective study of 1965 patients (a Cooperative Task Force study). *Int J Gynecol Cancer* 17(3):623–628

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2014) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0, AWMF-Registernummer: 032/033OL. ► <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, Stand: TT.MM.JJJJ
- Long HJ, Bundy BN, Grendys EC, Benda JA, McMee-kin DS, Sorosky J, Miller DS, Eaton LA, Fiorica JV, Gynecologic Oncology Group Study (2005) Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 23(21):4626–4633
- Peters WA, Liu PY, Barrett RJ et al (2000) Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *Clin Oncol* 18(8):1606–1613
- Piver MS, Rutledge F, Smith JP (1974) Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 44(2):265–272
- RKI. Krebs in Deutschland (2013/2014) ► https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c53_gebaermutterhals.pdf;jsessionid=C189DC8A2CF46C2116D8F0F03A7A7630.1_cid290?__blob=publicationFile
- Rosa DD, Medeiros LRF, Edelweiss MI, Bozzetti MC, Pohlmann PR, Stein AT, Dickinson HO (2009) Adjuvant platinumbased chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(3):CD005342
- Rydzewska L et al (2012) Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(12):CD007406
- Tewari KS et al (2014) Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 370(8):734–743
- Tierney J, Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCCMA) Collaboration (2004) Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1):CD001774



Vulvakarzinom

Peer Hantschmann

- 36.1 Einleitung – 478**
- 36.2 Prävention/Früherkennung – 478**
- 36.3 Diagnostik – 478**
- 36.4 Staging – 479**
- 36.5 Therapie der vulvären intraepithelialen Neoplasie – 479**
 - 36.5.1 VIN 1 – 479
 - 36.5.2 VIN 2/3 – 479
- 36.6 Invasive Karzinome – 480**
 - 36.6.1 Operative Therapie – 481
 - 36.6.2 Radio- und Radiochemotherapie – 485
- 36.7 Rezidiv und Metastasen – 485**
 - 36.7.1 Vulvoperinealrezidiv – 485
 - 36.7.2 Inguinales Rezidiv – 486
 - 36.7.3 Fernmetastasen – 486
- Literatur – 486**

36.1 Einleitung

Das Vulvakarzinom ist als vierthäufigstes weibliches Genitalmalignom eher selten. Daher sind Studien zu den verschiedenen Fragestellungen meist rein retrospektiv an relativ kleinen Fallzahlen durchgeführt worden und damit die Evidenzlevel der therapeutischen Empfehlungen gering. Andererseits sind die therapeutischen Algorithmen im besonderen Maße für seltene Fragestellungen nur gering vertraut.

Die Inzidenz des Vulvakarzinoms ist in den letzten Jahren in Deutschland deutlich gestiegen. Diese Zunahme scheint sich im Augenblick nicht mehr weiter fortzusetzen (Joura et al. 2000).

■ Epidemiologische Kennzahlen

- Inzidenz: 2,5/100.000,
- Mortalität: 1,3/100.000 (Robert Koch-Institut 2010).

In einer aktuellen Hochrechnung der Daten aus Schleswig-Holstein und dem Saarland wird eine Anzahl von 3500–4000 Vulvakarzinomen pro Jahr in Deutschland prognostiziert (Katalinic und Gerdemann 2011).

■ Präkursoren

- Plattenepitheliale vulväre intraepitheliale Neoplasie:
 - Unterscheidung klassischer, undifferenzierter und differenzierter Typ (Hart 2001; Fox und Wells 2003).
 - HPV-Assoziation des undifferenzierten Typs.
- Lichen sclerosus, squamöse Hyperplasie:
 - keine Präkanzerose, aber 4 % der Betroffenen entwickeln später ein Vulvakarzinom.

36.2 Prävention/Früherkennung

Primärprävention Durch die neuen Möglichkeiten zur Primärprävention durch prophylaktische HPV-Impfung sind bei flächendeckender HPV-Impfung 85 % der VIN

und ca. 40 % der Vulvakarzinome zu verhindern (S2K-Leitlinie, Kommission Vulva Vagina der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie 2015).

Eine Risikoverminderung durch konsequente Kortikosteroidtherapie des Lichen sclerosus ist nicht belegt.

Sekundärprävention Eine Sekundärprävention erfolgt durch effektive Therapie der VIN.

- Die Rezidivrate ist mit ca. 30 % nach Therapie hoch.
- Eine Senkung der Progressionsrate durch Therapie von ca. 9 % auf 3,8–6,5 % ist möglich (Jones et al. 2005; van Seters et al. 2005).

Allgemeine Screeninguntersuchung nicht etabliert, allerdings sorgfältige Inspektion der gesamten Vulva bei der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung

36.3 Diagnostik

Rund 50 % der Patientinnen sind symptomatisch.

Die diagnostischen Schritte sind in der Übersicht dargestellt.

Diagnostik

- Diagnosestellung:
 - Inspektion und
 - Palpation des gesamten Anogenitaltraktes
 - Vulvoskopie (mit Kolposkop nach Essigsäureanwendung)
 - Ggf. Zervixzytologie
 - Histologische Sicherung durch Stanzbiopsie, in Sonderfällen auch Exzisionsbiopsie
- Diagnostik zur Therapieplanung:
 - Bestimmung der Infiltrationstiefe
 - Metrische Erhebung der Tumorgroße
 - Tumorlokalisation

- Ausbreitung auf Nachbarstrukturen (Urethra, Anus, Vagina, Knochen), ggf. Urethrozystoskopie bei ventralen Tumoren oder Rektoskopie bei dorsalen Tumoren
- Multifokalität und Multizentrität
- Regionale Lymphknotenmetastasierung
- Gegebenenfalls bildgebende Verfahren (Becken-MRT, Becken-CT)
- Fernmetastasierungsdiagnostik (Röntgenaufnahme des Thorax und Leber-sonografie sind nur bei fortgeschrittenen Tumoren angezeigt)

■ ■ Anmerkung

Die klinische Diagnostik und die Bildgebung haben bei der Diagnostik einer inguinalen Lymphknotenmetastasierung nur eingeschränkte Aussagekraft, da die Sensitivität und Spezifität nicht ausreichend sind. In der klinischen Routine ist die Palpation und Inguinalsonografie in aller Regel ausreichend. Dabei hat die Inguinalsonografie mit einer Sensitivität von 100 % bei einer Spezifität von 58,3 % die beste Prädiktionsqualität (Abang Mohammed et al. 2000).

36.4 Staging

Die neue, seit 01.01.2010 geltende Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms (7. Aufl.) ist in **■ Tab. 36.1** dargestellt (Wittekind und Meyer 2010; FIGO Committee on Gynecologic Oncology 2009).

36.5 Therapie der vulvären intraepithelialen Neoplasie

36.5.1 VIN 1

Bei der VIN 1 nach WHO-Nomenklatur, die in der Klassifikation der ISSVD (International

Society for the Study of Vulvovaginal Diseases) als reaktive Epithelveränderung definiert wird, ist in aller Regel eine operative Therapie nicht angezeigt.

36.5.2 VIN 2/3

Bei der VIN 2/3 hat die Behandlung verschiedene **Ziele**:

- Prävention der Vulvakarzinomentwicklung,
- Entfernung okkult Karzinome,
- Rezidivvermeidung,
- Symptombeseitigung,
- Erhalt von Anatomie und Funktion der Vulva,
- Entfernung in sano.

Für die Therapie stehen grundsätzlich exzidierende, destruiende und medikamentöse Verfahren zur Verfügung (Übersicht).

Therapieverfahren bei vulvärer intraepithelialer Neoplasie (VIN 2/3)

- Exzidierende Verfahren:
 - Exzision mit dem Skalpell
 - Laserexzision
 - CUSA („cavitational ultrasonic surgical aspiration“)
- Destruierendes Verfahren:
 - CO₂-Laser
- Medikamentöses Verfahren:
 - Imiquimod (**Cave**: nicht zugelassen, „off-label use“!)

Die exzidierenden Verfahren haben den Vorteil, dass die histologische Aufarbeitung der gesamten Läsion erfolgen kann. Insbesondere bei uni- oder zumindest oligofokalen Läsionen ist die Exzision deshalb häufig zu bevorzugen, bei der differenzierten VIN sogar unbedingt notwendig. Vor Destruktion der Läsionen und dem Off-label-Versuch einer medikamentösen Therapie, die sich insbesondere für multifokale VIN oder

Tab. 36.1 FIGO-/TNM-Klassifikation des Vulvakarzinoms. (7. Aufl., Wittekind und Meyer 2010; FIGO Committee on Gynecologic Oncology)

FIGO	TNM	Befund
	Tis	Carcinoma in situ, vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) 3
I	T1	Tumor begrenzt auf Vulva oder Vulva und Perineum
IA	T1a	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung Stromainvasion nicht größer als 0,1 cm
IB	T1b	Tumor > 2 cm in größter Ausdehnung Stromainvasion > 0,1 cm
II	T2	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: unteres Drittel der Urethra, der Vagina oder den Anus
IVa	T3	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: obere zwei Drittel der Urethra, der Vagina, Blasen-, Rektummukosa oder Fixation am Knochen
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
III	N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen mit folgenden Eigenschaften:
IIIA(i)	N1b	1 Lymphknotenmetastase 0,5 cm oder größer
IIIA(ii)	N1a	1 oder 2 Lymphknotenmetastase(n), jede kleiner als 0,5 cm
IIIA(i)	N1b	1 Lymphknotenmetastase 0,5 cm oder größer
	N2	Regionäre Lymphknotenmetastasen mit folgenden Eigenschaften:
IIIB(ii)	N2a	3 oder mehr Lymphknotenmetastasen, jede kleiner als 5 mm
IIIB(i)	N2b	2 oder mehr Lymphknotenmetastasen, 5 mm oder größer
IIIC	N2c	Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärer Ausbreitung
IVA	N3	Fixierte oder ulzerierte regionäre Lymphknotenmetastasen
	M0	Keine Fernmetastasen
IVB	M1	Fernmetastasen (einschließlich Beckenlymphknotenmetastasen)

schlecht zu resezierende Lokalisationen (z. B. Praeputium clitoridis) eignen, muss durch häufig multiple Biopsien eine Invasion ausgeschlossen werden.

In Cochrane-Reviews zu den operativen und medikamentösen Therapieverfahren der VIN hat sich bestätigt, dass die zugrundeliegende Datenbasis für die Therapieverfahren äußerst gering ist. Zur operativen Therapie erfüllte lediglich ein Vergleich zwischen CUSA und Laser die geforderte Studienqualität (Kaushik et al. 2011), besser zeigte sich die

Datengrundlage für die Anwendung von Imiquimod (Pepas et al. 2011).

36.6 Invasive Karzinome

Etablierte primäre Therapieverfahren sind beim Vulvakarzinom die Operation und die Radiochemotherapie. Dabei werden frühe Karzinome operiert, weit fortgeschrittene Tumore dagegen primär durch eine Radiochemotherapie behandelt. Eine Zusammenstellung

der stadienadaptierten Therapieentscheidungen ist in den Algorithmen in **Abb. 36.1** und **36.2** dargestellt.

36.6.1 Operative Therapie

Die operative Primärtherapie umfasst die **lokale Tumorresektion** verbunden mit einer adaptierten Entfernung von Anteilen der

Vulva (radikale lokale Exzision, partielle Vulvektomie, Vulvafeldresektion oder der gesamten Vulva (radikale Vulvektomie; Übersicht). Abgeschlossen wird der Eingriff durch den Verschluss der Vulwawunde, u. U. unter Verwendung von Lappenplastiken zur Rekonstruktion. Begleitend erfolgt entweder eine Sentinellymphonodektomie oder eine systematische **inguinofemorale Lymphonodektomie**, die früher en-bloc mit der darüberliegenden

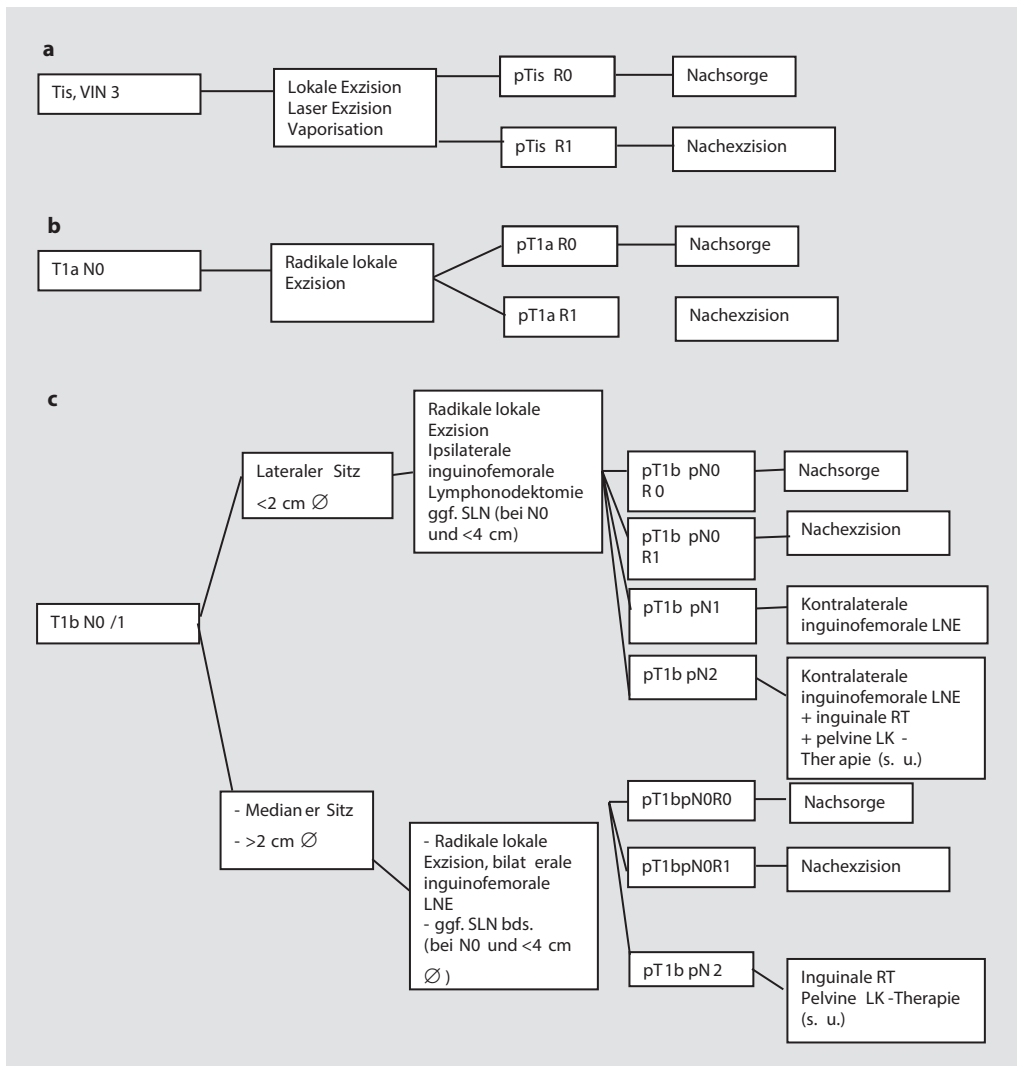


Abb. 36.1 a–c Therapie des T1-Vulvakarzinoms (LK = Lymphknoten, LNE = „lymph node excision“ (Lymphknotenexzision), RT = Radiotherapie, SLNE = Exzision des „sentinel lymph node“)

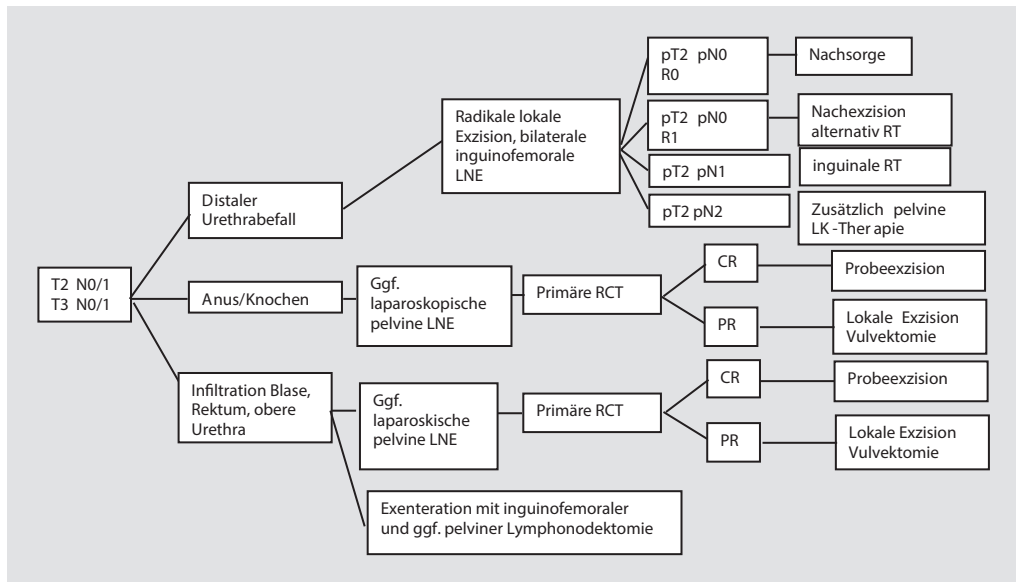


Abb. 36.2 Therapie des T2- und T3-Vulvakarzinoms (CR = „complete remission“ (Komplettremission), LK = Lymphknoten, LNE = „lymph node excision“ (Lymphknotenexzision), PR = „partial remission“ (partielle Remission), RCT = Radiochemotherapie, RT = Radiotherapie)

Haut und der gesamten Vulva durchgeführt wurde (sog. „butterfly incision“). Die Komplikationsrate, insbesondere sekundäre langwierige Wundheilungen, war erheblich. Inzwischen konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass eine radikale lokale Exzision an der Vulva mit getrenntem Zugang für die inguinofemorale Lymphonodektomie (sog. „triple incision“) außer bei einem klinischen Befall der „Brückenregion“ ausreichend sicher ist (Ansink und Velden 1999).

— Möglichkeiten der Lymphknoten-therapie

- Inguinofemoral
 - Systematische inguinofemorale Lymphonodektomie
 - Sentinellymphonodektomie (SLNE)
- Pelvin
 - Pelvine Lymphonodektomie: extraperitoneal, laparoskopisch, per laparotomiam
 - Pelvine Radiotherapie

Therapieverfahren bei invasivem Vulvakarzinom

- Verfahren der Lokaltherapie
 - Radikale lokale Exzision
 - Partielle Vulvektomie (anterior, posterior, Hemivulvektomie)
 - Vulvafeldresektionen (nach Höckel)
 - Komplette radikale Vulvektomie

36.6.1.1 Lokaltherapie

Bei einem unifokalen Vulvakarzinom im Stadium T1 ist die radikale lokale Exzision im Gesunden die Therapie der Wahl. Die Bedeutung des Ausmaßes des gesunden Randsaums ist unklar. Während einige Studien eine

geringere Lokalrezidivrate bei einem gesunden Randsaum von 10 mm nachweisen (Heaps et al. 1990; Chan et al. 2007), konnten andere Studien dieses nicht bestätigen (Groenen et al. 2010; Iacoponi et al. 2013; Woelber et al. 2011). Die aktuell gültige Leitlinienversion der AWMF empfiehlt pragmatisch einen gesunden Resektionsrand von 3 mm. Bei multifokalen Läsionen kann neben mehrfachen radikalen lokalen Exzisionen eine radikale Vulvektomie notwendig werden. Es sollte aber in jedem Fall in sano operiert werden und ggf. die Patientin über das erhöhte Lokalrezidivrisiko aufgeklärt werden. Relativiert wird die Gefährdung durch ein Lokalrezidiv durch die Tatsache, dass dieses für das Überleben keine wesentliche Bedeutung aufweist.

Ein weiteres, erst vor einigen Jahren publiziertes Verfahren der Lokalthherapie, bei dem auch ein geringerer Resektionsrand zu verantworten ist, stellt die **Vulvafeldresektion** dar. Bei diesem Konzept werden basierend auf embryologischen Studien ontogenetisch verwandte Anteile (sog. Kompartimente) komplett reseziert, nähere Resektionsabstände zur Kompartimentgrenze konzeptimmanent bewusst aber toleriert. Erste Nachuntersuchungen nach dieser Methode operierter Patientinnen ergaben keine Erhöhung, sondern eher eine Verminderung der Lokalrezidivrate (Höckel et al. 2010, 2011).

Vulvakarzinome des Stadium T2 und T3 sind definitionsgemäß mit einem **Befall der Nachbarorgane** verbunden. Hier ist die primäre Radiochemotherapie des Vulvakarzinoms inzwischen abgesehen von Sonder-situationen als Standard etabliert. Operative Therapiekonzepte sind insbesondere sinnvoll bei einem ausschließlichen Befall des Orificium urethrae externum, da diese Tumoren sich in sano unter Entfernung der distalen Urethraanteile ohne Kontinenzverlust therapieren lassen. Außerdem kann bei der sehr seltenen Situation eines Einbruchs in Blase oder Rektum u. U. der Operation gegenüber einer primären Radiotherapie wegen der hohen Fistelbildungsgefahr der Vorzug gegeben werden. In diesen Fällen ist

unbedingt eine gemeinsame interdisziplinäre prätherapeutische Therapieplanung unter Einbeziehung des Patientinnenwunsches vorzunehmen.

36.6.1.2 Therapie der Lymphabflusswege

■ Inguinofemorale Lymphknoten

Die Therapie der Lymphabflussregionen hat beim Vulvakarzinom besondere Bedeutung, nachdem prognostisch der Nodalstatus von erheblicher Bedeutung ist (5-Jahres-Überlebensrate > 90 % für pN0, 60 % für nodal positive Patientinnen) und ein therapeutischer Effekt der systematischen inguinofemoralen Lymphonodektomie indirekt nachgewiesen wurde. In einer prospektiv randomisierten Studie wurde die inguinale Radiotherapie mit der Operation verglichen. Die Studie wurde wegen vermehrter inguinaler Rezidive im bestrahlten Kollektiv und einem verkürzten Gesamtüberleben abgebrochen (Stehman et al. 1992). Wenn kein deletärer Effekt der Radiotherapie vorliegt, kann diese Studie als Nachweis der therapeutischen Effektivität der systematischen inguinofemoralen Lymphonodektomie angesehen werden. Operativ umfasst diese neben den inguinalen Lymphknoten auch die femoralen Lymphknoten, die unter der Lamina cribrosa medial der Vasa femoralia lokalisiert sind (van der Velden et al. 2011).

Allerdings ergab sich in dieser Studie ebenso wie in anderen Untersuchungen, dass die Nebenwirkungen erheblich sind (Lymphozelen, Wundheilungsstörungen, sekundäre Wundheilungen, Beinödeme). Bei einem hohen Anteil nodal negativer Patientinnen wurden deshalb in den letzten Jahren Therapiekonzepte zur Beschränkung der Lymphonodektomie untersucht. Weder apparativ diagnostische Verfahren noch Charakteristika des Primärtumors erlauben dabei mit ausreichender Genauigkeit die Vorhersage des Nodalstatus. Auch ein vermindertes Ausmaß der Lymphonodektomie (sog. superfizielle Lymphonodektomie) führte zu einer erhöhten Lokalrezidivrate.

Gut nachgewiesene Konzepte sind dagegen der Verzicht auf eine Lymphonodektomie bei einer Infiltrationstiefe bis zu 1 mm (Stadium pT1a) und für laterale Karzinome mit einem Durchmesser < 20 mm (altes Tumorstadium pT1b) die Beschränkung auf die ipsilaterale Leiste, wenn diese keine Metastasen aufweist (Ansink et al. 2005; Ansink und Velden 1999).

■ Sentinellymphonodektomie

Ein weiteres, inzwischen relativ detailliert untersuchtes Verfahren stellt die Sentinellymphonodektomie beim Vulvakarzinom dar. Dabei hat sich die Verwendung eines nuklearmedizinischen Tracers (99m-Technetium markiertes Nanokolloid) als erforderlich herausgestellt. Die Detektionsrate liegt bei 99 %, dagegen bei alleiniger Farbstoffmarkierung bei lediglich 72 %. In einer Beobachtungsstudie, in der Patientinnen ohne Nachweis einer Metastasierung in den Sentinellymphknoten nicht komplett inguinofemoral lymphonodektomiert wurden, lag die Leistenrezidivrate mit 2,3 % vertretbar niedrig, war aber dennoch höher als für komplett operierte Patientinnen (in einer retrospektiven Zusammenstellung 0,8 %) (van der Zee et al. 2008). Betont werden muss die Tatsache, dass nach den Daten dieser Studie ein sog. Ultrastaging durch Serienschnittaufarbeitung und immunhistologische Untersuchung erforderlich ist, da 40 % der Sentinellymphknotenmetastasen erst dadurch nachgewiesen werden konnten.

Aufgrund der vorliegenden Studiendaten erscheint eine **alleinige Sentinellymphonodektomie** in Zentren mit ausgewiesener Expertise nach ausgiebiger Patientinnenaufklärung unter folgenden Voraussetzungen vertretbar:

- Tumorstadium T1b,
- Tumordurchmesser < 40 mm,
- Unifokalität,
- klinisch und sonografisch keine suspekten Lymphknoten.

■ Pelvine Lymphknoten

Für Patientinnen mit einem ausgedehnten inguinofemoralen Lymphknotenbefall besteht ein relevantes Risiko einer pelvinen Lymphknotenmetastasierung. Deshalb ist eine Therapie der pelvinen Lymphabflusswege erforderlich bei einem Stadium pN2:

- 2 oder mehr befallene unilateralen Leistenlymphknoten,
- Kapseldurchbruch,
- Makrometastase (> 5 mm).

In einer prospektiv randomisierten Studie wurden die beiden Therapiealternativen der pelvinen Lymphabflussregion – Operation und Bestrahlung – miteinander verglichen. Die Überlebensrate war für die bestrahlten Patientinnen signifikant höher, in der Detailanalyse ergibt sich aber eine erhöhte Leistenrezidivrate für die operierten Patientinnen, die entgegen dem üblichen Standard und im Gegensatz zum radiotherapierten Kollektiv inguinal nicht adjuvant nachbestrahlt wurden. Dagegen war die pelvine Rezidivrate für die operierten Patientinnen sogar geringer (Homesley et al. 1986; Kunos et al. 2009). Damit ist aufgrund der vorliegenden Daten keines der beiden Therapiekonzepte eindeutig als überlegen anzusehen. Zu beachten ist aber, dass durch eine Operation 70 % der Patientinnen aufgrund des fehlenden Metastasennachweises die Beckenbestrahlung erspart und diese daher zur Reduktion der radiogenen Toxizität empfohlen werden kann (Klemm et al. 2005; Kommission Vulva Vagina der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie 2015).

Operationstechnisch ist die pelvine Lymphonodektomie beim Vulvakarzinom laparoskopisch oder extraperitoneal von der Inguinalinzision durchführbar. Eine offene pelvine Lymphonodektomie ist selten bei großen Metastasen („bulky disease“)

indiziert, um die großen Lymphknotenmetastasen zur Verbesserung der Therapieerfolge der nachfolgenden Strahlentherapie zu entfernen.

36.6.2 Radio- und Radiochemotherapie

36.6.2.1 Primäre Radiochemotherapie

Nach den Erfolgen der Radiochemotherapie beim Analkarzinom wurden auch für das Vulvakarzinom Studien mit positiven Resultaten durchgeführt.

➤ **Inzwischen gilt die primäre Radiochemotherapie auch nach einer Cochrane-Metaanalyse bei organüberschreitendem Wachstum mit Notwendigkeit zur nicht kontinenzerhaltenden operativen Behandlung als Therapie der Wahl.**

Als Chemotherapeutika finden Kombinationen aus 5-Fluorouracil mit Mitomycin-C und Cisplatin Anwendung (van Doorn et al. 2006).

Unter Umständen kann eine laparoskopische pelvine Lymphonodektomie zur Festlegung des Bestrahlungsfeldes sinnvoll sein, um das Becken nur bei nachgewiesenen pelvinen Lymphknotenmetastasen einzubeziehen (interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen; Kommission Vulva Vagina der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. 2015).

Nach der Radiochemotherapie ist bei klinischer Komplettremission, die in 45–80 % zu erwarten ist, eine histologische Absicherung der pathologischen Tumorfreiheit durch Biopsien im ursprünglichen Tumoreal zu empfehlen, bei einer partiellen Remission sollte der Resttumor im Gesunden entfernt werden. Eine Lymphonodektomie kann bei klinisch und sonografisch fehlendem Hinweis auf eine Persistenz im Inguinalbereich bei allerdings eingeschränkter Datenlage wohl vermieden werden (Leiserovitz et al. 1997).

36.6.2.2 Adjuvante Radio- und Radiochemotherapie

Eine lokale adjuvante Radiotherapie im Vulvabereich bleibt seltenen Sondersituationen vorbehalten. Dabei ist die Lokalrezidivrate bei nicht im Gesunden oder sehr knapp in sano entfernten Karzinomen durch die lokale Radiatio reduzierbar (Faul et al. 1997).

! Cave

Es ist aber nicht sinnvoll, ungenügendes Operieren durch eine adjuvante Radiotherapie mit erheblichen Nebenwirkungen ausgleichen zu wollen, vielmehr ist ggf. eine Nachresektion vorzuziehen.

Eine adjuvante inguinale Radiotherapie sollte dagegen bei einem pN2-Tumorstadium vorgenommen werden. Dabei ist das Becken in das Bestrahlungsfeld einzuschließen, außer bei Patientinnen, bei denen durch pelvine Lymphonodektomie eine Beckenlymphknotenmetastasierung ausgeschlossen wurde.

Für eine Kombination der Radiotherapie mit einer Chemotherapie gibt es in der adjuvanten Situation keine ausreichende Evidenz. Entsprechend sollte bei den häufig älteren Patientinnen mit hoher Begleitmorbidität die Indikation sehr restriktiv gestellt werden.

36.7 Rezidiv und Metastasen

Die Rezidivtherapie ist stark abhängig von der Rezidivlokalisierung, die mit den relativen Häufigkeiten und assoziierten 5-Jahres-Überlebensraten in ■ Tab. 36.2 wiedergegeben sind.

36.7.1 Vulvoperinealrezidiv

Gerade für Lokalrezidive im Vulvoperinealbereich ist ein längeres rezidivfreies Intervall (durchschnittlich 3 Jahre) typisch. Die Therapie ist i. d. R. operativ:

- radikale lokale Exzision,
- Vulvektomie,
- exenterierende Eingriffe.

Tab. 36.2 Verteilung der Vulvakarzinomrezidive und 5-Jahres-Überlebensrate. (Nach Maggino et al. 2000)

	Häufigkeit (%)	5-JÜR (%)
Vulvoperineal	53,4	60
Inguinal	18,7	27
Pelvin	5,7	27
Fernmetastasen	7,9	15
Multipel	14,2	14

Häufiger als in der Primärsituation ist eine spannungsfreie Defektdeckung nur durch Lappenplastiken zu erreichen.

Alternativ ist bei fortgeschrittenen Rezidiven auch eine Radiochemotherapie in Analogie zur Primärtherapie möglich, ebenso wie eine adjuvante Radiotherapie bei nicht ausreichend im Gesunden durchgeführter lokaler Exzision.

36.7.2 Inguinales Rezidiv

- Bei einem inguinalen Rezidiv ist vor Festlegung des therapeutischen Konzepts ein Screening auf weitere lymphogene oder hämatogene Metastasen obligat.

Ein isoliertes Leistenrezidiv wird durch eine Radio- bzw. Radiochemotherapie u. U. mit sequenziell vorangestellter Operation behandelt. Besonders schwierig ist die Therapie eines Inguinalrezidivs nach Leistenbestrahlung, da hier eine erneute Radiotherapie nur individuell zu indizieren ist. In dieser Situation ist noch mehr eine interdisziplinäre Entscheidungsfindung zu fordern.

36.7.3 Fernmetastasen

Die in den vereinzelt durchgeführten Studien an allerdings sehr begrenzten Kollektiven verwendeten Chemotherapieschemata haben in

der metastasierten Situation mit Ansprechraten von ca. 30 % bei kurzer Remissionsdauer keinen besonders überzeugenden Effekt gezeigt, sodass ein „best supportive care“ häufig vorzuziehen ist.

Literatur

Abang Mohammed DK, Uberoi R, de B Lopes A, Monaghan JM (2000) Inguinal node status by ultrasound in vulva cancer. *Gynecol Oncol* 77:93–96

Ansink A, van der Velden J (1999) Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev* (1999)4:CD002036

Ansink A, van der Velden J, Collingwood M (2005) Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva (review). *The Cochrane Collaboration*, John Wiley & Sons, New York

Chan JK, Sugiyama V, Pham H, Gu M, Rutgers J, Osann K, Cheung MK, Berman ML, Disaia PJ (2007) Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 104:636–641

Faul CM, Mirmow D, Huang Q, Gerszten K, Day R, Jones MW (1997) Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38(2):381–389

FIGO Committee on Gynecologic Oncology (2009) Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gyn Obstet* 105:103–104

Fox H, Wells M (2003) Recent advances in the pathology of the vulva. *Histopathology* 42:209–216

Groenen SM, Timmers PJ, Burger CW (2010) Recurrence rate in vulvar carcinoma in relation to pathological margin distance. *Int J Gynecol Cancer* 20:869–783

Hart WR (2001) Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol* 20:16–30

Heaps JM, FU YS, Montz FJ, Hacker NF, Berek JS (1990) Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 38:309–314

Höckel M, Schmidt K, Bornmann K, Horn LC, Dornhöfer (2010) Vulvar field resection: novel approach to the surgical treatment of vulvar cancer based on ontogenetic anatomy. *Gynecol Oncol* 119(1):106–113

Höckel M, Horn LC, Illig R, Dornhöfer N, Fritsch H (2011) Ontogenetic anatomy of the distal vagina: relevance for local tumor spread and implications for cancer surgery. *Gynecol Oncol* 122(2):313–318

- Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L (1986) Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 68(6):733–740
- Iacoponi S, Zapardiel I, Diestro MD, Hernandez A, De Santiago J (2013) Prognostic factors associated with local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Gynecol Oncol* 24:242–248
- Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen; Kommission Vulva Vagina der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (2015) Zuckschwerdt, München
- Jones RW, Rowan DM, Stewart AW (2005) Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol* 106:1319–1326
- Joura EA, Losch A, Haider-Angeler MG, Breitenacker G, Leodolter S (2000) Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med* 45:613–615
- Katalinic A, Gerdemann U (2011) Aktuelle Zahlen zum Vulvakarzinom, Institut für Krebs Epidemiologie e.V. an der Universität Lübeck, März 2011. ► <http://www.krebsregister-sh.de/datenbank/Vulva2011.pdf>
- Kaushik S, Pepas L, Nordin A, Bryant A, Dickinson HO (2011) Surgical interventions for high grade vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(1):CD007928
- Klemm P, Marnitz S, Koehler C, Braig U, Schneider A (2005) Clinical implication of laparoscopic pelvic lymphadenectomy in patients with vulvar cancer and positive groin nodes. *Gynecol Oncol* 99:101–105
- Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, Tian C, Homesley H (2009) Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 114(3):537–546
- Leiserowitz GS, Russell AH, Kinney WK, Smith LH, Taylor MH, Scudder SA (1997) Prophylactic chemoradiation of inguofemoral lymph nodes in patients with locally extensive vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 66(3):509–514
- Maggino T, Landoni F, Sartori E et al (2000) Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A Multicenter CTF Study. *Cancer* 89:116–122
- Pepas L, Kaushik S, Bryant A, Nordin A, Dickinson HO (2011) Medical interventions for high grade vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* (2011)4:CD007924
- Robert Koch-Institut (Hrsg) (2010) Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. RKI, Berlin. ► http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ21t-28lr8Y/PDF/22aJ0dYnmXV0I.pdf
- Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, Varia M, Okagaki T, Roberts J, Bell J, Heller PB (1992) Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24(2):389–396
- van der Velden J, Fons G, Lawrie TA (2011) Primary groin irradiation versus primary groin surgery for early vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (2011)5:CD002224
- Van der Zee AGJ, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, Maggioni A, Gaarens-troom KN, Baldwin PJ, Van Dorst EB, Van der Velden J, Hermanns RH, Van der Putten H, Drouin P, Schneider A, Sluiter WJ (2008) Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 26:884–889
- van Doorn HC, Ansink A, Verhaar-Langereis M, Stalpers L (2006) Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (2006)3:CD003752
- van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ (2005) Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 97:645–651
- Wittekind C, Meyer H-J (Hrsg) (2010) TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 7. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim
- Woelber L, Choschzick M, Eulenburger C, Hager M, Jaenicke F, Gieseck F, Kock L, Ihnen M, Petersen C, Schwarz J, Mahner S (2011) Prognostic Value of Pathological Resection Margin Distance in Squamous Cell Cancer of the Vulva. *Ann Surg Oncol* 18(13):3811–3818

Komplementärmedizinische Maßnahmen in der gynäkologischen Onkologie

Hartmut Henß

- 37.1 Einleitung und Definition – 490**
- 37.2 Komplementäre Verfahren – 491**
 - 37.2.1 Pharmakologische Verfahren – 491
 - 37.2.2 Nicht pharmakologische Verfahren – 491
- 37.3 Komplementärmedizinische Anwendungen bei verschiedenen gynäkologischen Tumoren – 492**
 - 37.3.1 Mammakarzinom – 492
 - 37.3.2 Ovarialkarzinom – 495
 - 37.3.3 Endometriumkarzinom – 496
- 37.4 Probleme bei der Anwendung komplementärer Verfahren – 497**
 - 37.4.1 Nebenwirkungen und Verunreinigungen – 497
 - 37.4.2 Arzneimittelinteraktionen – 497
 - 37.4.3 Vernachlässigung erfolversprechender Therapien – 497
- 37.5 Zusammenfassung und Empfehlungen – 497**
 - Literatur – 498**

37.1 Einleitung und Definition

Verfahren, die zunächst nicht Bestandteil der wissenschaftlichen Medizin sind, wurden schon immer, insbesondere bei schweren Erkrankungen, von Betroffenen genutzt. Diese haben in den letzten 10–20 Jahren weiter an Bedeutung zugenommen. Dabei werden die Begriffe „alternative Medizin“, „komplementäre Therapien“, „Naturheilkunde“, „biologische Behandlung“ von Erkrankten bzw. deren Angehörigen oft synonym gebraucht, was natürlich zu Missverständnissen führen kann, v. a. dann, wenn besondere Therapieverfahren wie Anthroposophie oder Homöopathie und auch außereuropäische Verfahren ebenfalls damit gemeint werden.

➤ **Da im Zeitalter evidenzbasierter Therapie echte Alternativen zu wissenschaftlich fundierten Behandlungsverfahren nicht akzeptiert werden können, wird im Folgenden der Begriff komplementäre Therapien für Verfahren benutzt, die die Behandlung aus Sicht der Patienten ergänzen.**

Die **Motive** dazu sind vielfältig: Es sind zum einen der Wunsch der Betroffenen, aktiv zu ihrer Gesundheit beizutragen, zum anderen die Hoffnung, dass diese Verfahren entweder Nebenwirkungen der Behandlung verringern und/oder zur Tumorrückbildung führen. Nicht zuletzt spielt hier auch der Wunsch nach Verstehbarkeit und Handhabbarkeit im Sinne der Salutogenese nach Antonovsky eine Rolle. Interessanterweise ist das Misstrauen gegenüber dem Konzept des behandelnden Arztes oder eine allgemeine Ablehnung der „Schulmedizin“ nur bei relativ wenigen Patienten für die Nutzung komplementärer Methoden ausschlaggebend. Eine Übersicht über die wesentliche Motivation zur Inanspruchnahme komplementärer Therapien zeigt ■ Tab. 37.1.

Aus medizinischer Sicht muss darüber hinaus unterschieden werden zwischen

■ **Tab. 37.1** Motivation zur Nutzung komplementärer Verfahren

Motivation	Anteil (%)	Mittelwert (%)
Antitumorwirkung	18–36	27
Symptombesserung	44–45	44,5
Unterstützung der Abwehrkräfte	52–64	58
Aktive Krankheitsbewältigung	36–64	50

- ungeprüften Verfahren bzw. Methoden, für die in Bezug auf die geplante Anwendung (noch) keine belastbaren Daten vorliegen und
- Methoden, die auf grundsätzlich anderen Vorgaben beruhen, wie die oben genannte Anthroposophie oder außereuropäische Verfahren.

Hieraus ergibt sich auch, dass letztendlich eine scharfe Trennung zwischen komplementären Verfahren und etablierter wissenschaftlicher Medizin kaum möglich ist. Die Definition „pflanzlich“ reicht genau so wenig aus wie „traditionell“ oder weitere ähnliche Definitionsversuche. Trotzdem hat sich mittlerweile ein gewisser Konsens ergeben, der die entsprechenden Methoden entweder als wissenschaftlich fundiert oder als komplementär zuordnet.

Eine umfassende Bewertung der verfügbaren komplementären Verfahren ist aus Platzgründen im Rahmen dieses Handbuchs nicht möglich, hier wird auf die entsprechende Literatur verwiesen (u. a. bei Münstedt 2008). Außerdem liegen nur für wenige Verfahren aussagekräftige klinische Studien vor.

Es ist zu unterscheiden auf der einen Seite zwischen **pharmakologischer Behandlung** im weitesten Sinne, d. h. Nutzung von Phytotherapeutika, Mineralen bzw. Spurenelementen und Vitaminen, und auf der

anderen Seite **nicht pharmakologischen Verfahren** wie Akupunktur, Meditation oder Körperübungen wie Chi Gong. Inhaltlich liegen zwischen den beiden Bereichen zusätzlich besondere Ernährungsformen und auch körperliche Aktivität bzw. Sport.

37.2 Komplementäre Verfahren

37.2.1 Pharmakologische Verfahren

Komplementärmedizin wird angewandt entweder als supportive Maßnahme zur Therapieoptimierung wie Nebenwirkungsmanagement oder als ergänzende tumorhemmende bzw. tumorizide Maßnahme; allerdings gibt es für die zweite Anwendungsform nur sehr wenig verwertbare Daten. Viele Verfahren sollen aber oft beiden Ansprüchen gerecht werden, wie z. B. bei der Misteltherapie. Legt man die Maßstäbe evidenzbasierter Therapie an, so müssen die jeweiligen Anwendungen immer auf die einzelnen Krankheitsbilder bezogen werden. Es erscheint unzulässig, die (Un-)Wirksamkeit bei einem speziellen Krankheitsbild ohne weiteres auf ein anderes zu übertragen. Verwertbare Publikationen zu komplementären Verfahren in der gynäkologischen Onkologie liegen in unterschiedlicher Häufigkeit vor.

➤ **Insbesondere die Qualität publizierter klinischer Studien erscheint allerdings oft ungenügend. Außerhalb der Anwendung beim Mammakarzinom gibt es nur begrenzte Erfahrungen.**

Phytotherapeutika Phytotherapeutika, insbesondere Phytoöstrogene, werden v. a. beim Mammakarzinom, aber auch bei anderen gynäkologischen Tumoren oft eingesetzt. Daneben sind Mistelpräparate die am häufigsten verwandten komplementären Therapien. Zu beachten ist, dass Misteltherapien überwiegend im europäischen und dort im deutschsprachigen Raum Verwendung finden, im angloamerikanischen Raum ist diese Therapie deutlich seltener vertreten und wird

dementsprechend weniger in der Literatur behandelt. Zur Anwendung kommen weiterhin u. a. die Stoffe Curcumin, Ginseng und Resveratrol. Zu beachten ist, dass viele dieser Substanzen aus zweifelhaften Quellen bezogen werden; dabei wurden häufig Verunreinigungen mit toxischen Schwermetallen und/oder Pestiziden gefunden. In Einzelfällen wurde sogar eine Beimischung von pharmakologisch aktiven Substanzen wie Kortikosteroiden nachgewiesen.

Spurenelemente Selen wird sowohl eine präventive Wertigkeit zur Tumorerkrankung zugeschrieben als auch die Fähigkeit, die Toxizität bei einer Tumorthherapie zu verringern.

Die Fähigkeit von Seleniselenen, die Entstehung von Tumorerkrankungen zu verhindern, wird kontrovers diskutiert und ist bisher nur in Gebieten mit Selenmangelernährung nachzuweisen. Da Selen in höheren Dosen toxisch ist, sollte eine entsprechende Substitution nur in Verbindung mit der Messung von Selenkonzentrationen im Serum geschehen.

Insgesamt ist die Evaluation einzelner komplementärer Therapien nicht zuletzt deshalb schwierig, weil in vielen Studien Kombinationen mehrerer Stoffe eingesetzt wurden, wobei die Wirkungen der einzelnen Komponenten naturgemäß nur eingeschränkt beurteilbar sind und auch Arzneimittelinteraktionen in Betracht gezogen werden müssen.

37.2.2 Nicht pharmakologische Verfahren

Ernährung Die Bedeutung der Ernährung für die Entstehung von Krebserkrankungen wird zunehmend deutlicher.

➤ **Unabhängig von der Art der Ernährung ist insbesondere Übergewicht ein Risikofaktor für die Entstehung von Mammakarzinom, Endometriumkarzinom und Ovarialkarzinom.**

Der Einfluss verschiedener Nahrungsmittel wird allerdings kontrovers diskutiert. Ein eindeutiger Hinweis, dass bestimmte Ernährungsweisen, unabhängig vom Körpergewicht, das Erkrankungsrisiko negativ beeinflussen, konnte bisher nicht erbracht werden. Insbesondere spezielle Krebsdiäten erwiesen sich bisher als bestenfalls nicht schädlich, aber durchgehend nutzlos.

Zu berücksichtigen ist, dass zahlreiche sekundäre Pflanzenstoffe, u. a. auch Phytoöstrogene, in der Nahrung enthalten sein können. Darüber hinaus können länderspezifisch unterschiedliche Ernährungsweisen das Krebsrisiko beeinflussen.

Körperliche Aktivität und Sport Körperliche Aktivität trägt zur Gewichtsnormalisierung bei und kann so die Prävention des überernährungsbedingten Tumorrisikos unterstützen. Daneben kann körperliche Aktivität durch zusätzliche Mechanismen, wie Beeinflussung des Hormonhaushalts, aber auch der Apoptoserate und evtl. epigenetischer Mechanismen die Tumorentstehung beeinflussen. Eine Übersicht dazu findet sich bei Moore et al. (2016). Bezüglich definierter Krankheitsbilder liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Meditative Verfahren Zusätzlich oder anstatt vermehrter körperlicher Aktivität werden auch meditativ ausgerichtete Anwendungen durchgeführt, dies sind z. B. die „mindfulness based stress reduction“ nach Kabat-Zinn, Tai Chi oder Chi Gong oder Yoga. Diese letzten 3 Methoden verbinden körperliche Aktivität mit meditativen Inhalten.

Akupunktur, Akupressur Akupunktur bzw. die modifizierte Form Akupressur stammen aus der Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) und werden fast ausschließlich als supportive Verfahren bei Schmerzen und anderen krankheits- bzw. therapieassoziierten Beschwerden eingesetzt.

37.3 Komplementärmedizinische Anwendungen bei verschiedenen gynäkologischen Tumoren

Es werden lediglich Mammakarzinom, Ovarialkarzinom und Endometriumkarzinom besprochen, da für andere gynäkologische Tumorarten nur einzelne, in sich nicht konsistente, Literatur verfügbar ist.

37.3.1 Mammakarzinom

37.3.1.1 Verminderung des Erkrankungs- bzw. Rezidivrisikos

Phytoöstrogene Phytoöstrogene sind als sog. sekundäre Pflanzenstoffe in Sojaprodukten, aber auch in vielen anderen Stoffen pflanzlicher Herkunft, wie Getreide, Beeren und verschiedenen Gemüsen enthalten. Die beiden Hauptgruppen sind Lignane und Isoflavone. Isoflavone finden sich häufig in Sojaprodukten, während Lignane eher in Obst und Gemüse sowie in ballaststoffreichen Getreideprodukten enthalten sind. Isoflavone finden sich somit eher in der östlichen bzw. asiatischen Ernährung, während Lignane für westliche Ernährungsgewohnheiten typisch sind.

Phytoöstrogene können aufgrund ihrer Struktur an Östrogenrezeptoren binden und so diverse hormonelle Effekte auslösen. Darüber hinaus wirken sie in Tierversuchen auch als Antioxidanzien und beeinflussen Neoangiogenese, Tumorwachstum und Apoptose (Buck et al. 2011, Guha et al. 2009). Die relativ niedrige Inzidenz von Mammakarzinomen in der asiatischen Bevölkerung, bei der Soja ein wichtiger Bestandteil der Ernährung ist, hat Spekulationen gefördert, dass Phytoöstrogene Krebserkrankungen, insbesondere Brustkrebs, vorbeugen können. Allerdings fehlen dafür bisher stichhaltige Beweise, insbesondere, wenn zusätzliche Lebensgewohnheiten, wie

Stillfrequenz und kalorienarme Ernährung, in Betracht gezogen werden.

Insgesamt sind die Angaben zur Wirkung von Phytoöstrogenen widersprüchlich, sowohl was die Prävention als auch was die Verhinderung von Rezidiven betrifft (Liu et al. 2005). Eine Übersichtsarbeit (Velentz et al. 2008) beschreibt ein niedrigeres Rezidivrisiko für Patientinnen, die höhere Serumspiegel von Phytoöstrogenen aufweisen, allerdings beschränkt sich der Effekt auf postmenopausale und, nach einer neueren Arbeit (Buck et al. 2011), auf hormonrezeptornegative Patientinnen.

Bei rezeptorpositiven Patientinnen und bei anderen Tumorentitäten wird die Gabe von Phytoöstrogenen kontrovers diskutiert; hier werden immer wieder tumorfördernde Eigenschaften von Phytoöstrogenen berichtet, z. B. von Patientinnen, die nach langjährigem Gebrauch von Phytoöstrogenen an Endometriumkarzinom erkrankten. Es gibt aktuelle mehrere Publikationen, die zeigen, dass Phytoöstrogene, wie z. B. das Isoflavon Genistein, in hohen Dosen antiproliferativ wirken, in niedrigeren, eher dem physiologischen Bereich entsprechenden Dosen allerdings paradoxerweise tumorstimulierend sein können. Da neben der Bindung an Östrogenrezeptoren den Substanzen auch antiangiogene und direkt antiproliferative Eigenschaften zugesprochen werden, könnte dies dazu führen, dass v. a. höhere Dosen einen günstigen Effekt auf Tumorentwicklung und -wachstum haben (Lecomte et al. 2017).

Vitamine und Antioxidanzien Der Einfluss von Vitaminen und anderen Antioxidanzien auf das Erkrankungsrisiko wird für gynäkologische Tumoren kontrovers diskutiert (Chlebowski 2011, Kim und Je 2014).

Die aussagekräftigsten Daten liegen für Vitamin D beim Mammakarzinom vor; hier zeigten mehrere Studien ein höheres Erkrankungsrisiko bei erniedrigten Vitamin-D-Spiegeln. Im Rahmen einer Fallkontrollstudie wiesen Abbas et al. (2008) einen Effekt von Vitamin-D-Rezeptor

(VDR)-Polymorphismen auf das Erkrankungsrisiko nach. Eine aktuelle Übersichtsarbeit von Buttigliero et al. (2011) findet eine schlechtere Prognose bei einer Vitamin-D-Hypovitaminose u. a. bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die allerdings nicht statistisch signifikant ist. Hohe Vitamin-D-Spiegel sind mit einem besseren Überleben bei Mammakarzinom assoziiert (Mohr et al. 2014). Die Rolle von zusätzlicher Vitamin-D-Gabe nach der Diagnose wird in dieser Arbeit allerdings nur bei Patienten mit Prostatakarzinom untersucht (kein Effekt), auch sonst gibt es zur Rolle von Vitaminsubstitution nach Diagnose eines Mammakarzinoms keine relevanten Daten, die die Tumorprognose betreffen.

Die Anwendung von anderen Vitaminen und Antioxidanzien während der Chemotherapie oder Bestrahlung beim Mammakarzinom wird kontrovers diskutiert. Eine Zusammenfassung von Greenlee et al. (2009) sieht keine ausreichende Evidenz zur Anwendung antioxidativer Supplemente während der Behandlung des Mammakarzinoms. Substanzen wie Resveratrol, Curcumin und andere zeigen z. T. sehr interessante Ergebnisse in präklinischen Studien. Die Anwendung bei Patienten ist allerdings durch Resorptionsprobleme und eine sehr schnelle Metabolisierung eingeschränkt; aussagekräftige klinische Studien stehen noch aus.

Die Gabe von verschiedenen Vitaminen bzw. Antioxidanzien während einer Chemotherapie zeigte nach einer Übersichtsarbeit von Block et al. (2007) keinen negativen Effekt von Vitamin C und Vitamin A bei Patientinnen mit frühem oder auch fortgeschrittenem Mammakarzinom. Die entsprechenden Therapiegruppen waren allerdings relativ klein.

Eine aktuelle Studie zeigt keine Assoziation zwischen dem prädiagnostischen Selen Spiegel und dem Mammakarzinomrisiko (Sandsveden und Manjer 2017).

Ernährung Übergewicht steigert das Risiko für ein Mammakarzinom. Eine Publikation von Chlebowski et al. (2006) zeigte eine

deutliche Verbesserung des rezidivfreien Überlebens nach vermindertem Fettkonsum bei Frauen nach Operation eines frühen Mammakarzinoms. Ähnliche Erfahrungen gib es bei weiteren aktuellen Publikationen.

Körperliche Aktivität und Sport Die Bedeutung körperlicher Aktivität zur Verminderung des Mammakarzinomrisikos gilt als gesichert, wobei Unterschiede zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen gesehen werden. Ebenso scheint sich die präventive Effektivität hauptsächlich auf rezeptorpositive Karzinome zu beschränken.

Seit einigen Jahren erscheint gesichert, dass nach der Diagnose eines Mammakarzinoms die Verstärkung körperlicher Aktivität die Prognose positiv beeinflusst. Eine Studie von Irwin et al. (2008) zeigte eine über 30 % verminderte Mortalität von körperlich aktiven Frauen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die nicht oder nicht mehr verstärkt körperliche Aktivität praktizierten. Dies wurde auch in aktuellen Studien bestätigt.

In einigen Publikationen konnte gezeigt werden, dass Tai Chi, Chi Gong und auch Yoga eine Verbesserung der physischen und psychosozialen Lebensqualität bewirken können.

37.3.1.2 Symptomatische Therapie

Nach einer Übersichtsarbeit von Rostock und Saller (2011) haben sich Phytoöstrogene bei der Behandlung klimakterischer Symptome bei Patientinnen mit Mammakarzinom bisher nicht bewährt (This et al. 2011), hier sind eher Extrakte der Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*) wirksam. Das Rezidivrisiko wird dadurch nicht erhöht.

Mistel Die Verwendung von Mistel bzw. Mistelpräparaten als ergänzende Behandlung hat mehrere Ursachen bzw. Quellen. Vor allem die Anthroposophie sieht in der Misteltherapie die antionkologische Behandlung schlechthin, was sich v. a. aus der speziellen Sichtweise der Anthroposophie ableitet, die dieser

Pflanze starke ordnende Kräfte zubilligt, die v. a. bei Krebswachstum als nützlich angesehen werden. Neben den in der Anthroposophie genutzten Mistelzubereitungen, insbesondere Iscador, gibt es noch mehrere unterschiedliche Mistelpräparate, deren Wirkung allerdings von den Herstellern bzw. Verwendern eher auf immunstimulierende und/oder antiproliferative Eigenschaften zurückgeführt wird.

Eine kleine vergleichende nicht-randomisierte Studie ergab bei den Patientinnen, die zusätzlich zu einer Chemotherapie Mistelextrakt erhielten, keinen signifikanten Unterschied bezüglich immunologischer Parameter und der Lebensqualität, sodass dies die oben genannten Annahmen nicht bestätigt.

Eine große Metaanalyse zur Misteltherapie sieht Unterschiede bezüglich der Lebensqualität, allerdings wurden hier außer Patientinnen mit Mammakarzinom zahlreiche andere Tumorpatienten einbezogen, sodass dies, wie oben bereits dargelegt, nur mit großem Vorbehalt auf das Mammakarzinom bzw. gynäkologische Tumoren übertragen werden kann (Horneber et al. 2010). Allerdings konnten bisher auch keine schädlichen Wirkungen der Misteltherapie festgestellt werden. Somit erscheint die Durchführung einer Misteltherapie zumindest beim Mammakarzinom unproblematisch, wenn auch deutlich positive Wirkungen bisher nicht belegt sind.

Die Metaanalyse von Horneber et al. (2010) zeigte bei mehreren Tumorentitäten, darunter auch Studien zum Mammakarzinom, keinen signifikanten Effekt einer Misteltherapie auf Überleben oder Rezidivfreiheit. Das Cochrane-Review von Horneber et al. (2010) eruierte lediglich bei 2 Studien Hinweise für eine Symptombesserung der Therapietoxizität durch Mistelextrakte bei der Chemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom.

Johanniskraut Johanniskrautextrakte zeigen durchweg antidepressive Wirkung und können bei entsprechenden Symptomen

angewandt werden; allerdings ist dabei zu beachten, dass Wechselwirkungen mit Zytostatika auftreten können. Es gibt Berichte über eine günstige Wirkung von Johanniskrautöl bei Strahlendermatitis.

Resveratrol Eine Studie zeigte ebenfalls eine günstige Beeinflussung der Hauttoxizität bei Strahlentherapie durch eine Kombination von Resveratrol, Lycoplen, Vitamin C und Anthocyanen, wobei hier die Bedeutung der einzelnen Komponenten nicht evaluiert wurde (Chimentoi et al. 2016).

Selen Aussagekräftige Übersichtsarbeiten zum Effekt von Selen auf Nebenwirkungen bei der Therapie des Mammakarzinoms liegen bisher nicht vor.

Yoga Eine Untersuchung von Banerjee et al. (2007) wies eine Verminderung der psychosozialen Stresssituation unter Strahlentherapie durch ein Yoga-Programm beim Mammakarzinom nach. Ähnliche Ergebnisse zeigen eine Untersuchungen von Danhauer et al. (2009) und Galliford et al. (2017).

Chi Gong Chi Gong oder Qigong ist ein Verfahren der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM). Eine Studie von Oh et al. (2009) bei 162 Patienten, darunter auch Patientinnen mit Mammakarzinom, ergab unter einer 10-wöchigen Chi-Gong-Anwendung eine deutliche Verminderung von Nebenwirkungen und eine Verbesserung der Lebensqualität gegenüber einer Kontrollgruppe.

Akupunktur, Akupressur Mehrere Studien berichten über einen positiven Effekt von Akupunktur und Akupressur auf das zytostatikainduzierte Erbrechen (u. a. Park et al. 2008). Die Anwendung von Akupressur durch ein spezielles Armband bewirkte nach Molassiotis et al. (2007) eine signifikante Verminderung von Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie bei Mammakarzinompatientinnen.

37.3.2 Ovarialkarzinom

37.3.2.1 Verminderung des Erkrankungs- und Rezidivrisikos

Phytoöstrogene Im Gegensatz zu Mammakarzinom ist die Literatur zum Einfluss von Phytoöstrogenen auf Entstehung und Rezidivrisiko beim Ovarialkarzinom spärlich. Eine aktuelle Fallkontrollstudie von Bandera et al. (2011) bei 595 Patientinnen (205 Fälle und 390 Kontrollen) ergab Hinweise für eine inverse Assoziation zwischen Phytoöstrogenverzehr und Erkrankungsrisiko bei epithelialen Ovarialkarzinom, allerdings ohne statistische Signifikanz. Ein geringeres Risiko scheint insbesondere für muzinöse Tumoren zu bestehen, weniger für andere histologische Formen (Neill et al. 2014). Bezüglich des Einflusses von Phytoöstrogenen nach der Diagnose bzw. während der Therapie eines Ovarialkarzinoms liegen lediglich tierexperimentelle Daten vor, die kaum auf die Klinik übertragbar sein dürften.

Misteltherapie Zur Misteltherapie beim Ovarialkarzinom liegen nur wenige Publikationen vor, diese sind durchweg von ungenügender Qualität, sodass evidenzbasierte Aussagen dazu nicht möglich sind.

Vitamine und Antioxidanzien Eine Metaanalyse von Yin et al. (2011) ergab einen fraglich protektiven Effekt von normalen vs. erniedrigten Vitamin-D-Spiegeln für das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, allerdings auch hier ohne statistische Signifikanz.

Die Übersicht von Block et al. (2007) erwähnt einen nicht signifikanten protektiven Effekt von Glutathion während der Chemotherapie bei Ovarialkarzinom bezüglich Ansprechen wie auch Toxizität. Diese Arbeit erwähnt 3 randomisierte Studien, in denen Glutathion die Ansprechraten der Chemotherapie, aber nicht das Überleben verbesserte bei verminderter Neurotoxizität

der Platintherapie. Allerdings wird das Design von 2 der 3 Studien als schwach angesehen.

Ernährung Die Bedeutung von Übergewicht zur Entstehung eines Ovarialkarzinoms wird als eher gering eingeschätzt. Untergewicht verschlechtert nach Gupta et al. (2010) die Prognose, was durch entsprechende Ernährungsmaßnahmen allerdings ausgeglichen werden kann.

Körperliche Aktivität und Sport Eine intensive körperliche Aktivität vor der Diagnose eines Ovarialkarzinoms scheint mit einer geringeren Mortalität assoziiert zu sein (Zhou et al. 2014, Moorman et al. 2011).

37.3.2.2 Supportive und symptomatische Therapie

Aussagekräftige Publikationen zum Effekt von Phytoöstrogenen und Antioxidanzen beim Ovarialkarzinom liegen bisher nicht vor.

Körperliche Aktivität und Sport Allgemein wird nach Fasching et al. (2009) ein positiver Effekt von Sport auf das Allgemeinbefinden und das Risiko von „fatigue“ gesehen.

37.3.3 Endometriumkarzinom

37.3.3.1 Verminderung des Erkrankungs- und Rezidivrisikos

Phytoöstrogene Auch zur Bedeutung von Phytoöstrogenen bei der Entstehung des Endometriumkarzinoms liegen nur wenige Untersuchungen vor. Eine Fallkontrollstudie von Horn-Ross et al. (2003) ergab eine inverse Korrelation des Isoflavon- und Lignanverzehr zum Erkrankungsrisiko an Endometriumkarzinom von der höchsten

zur niedrigsten Quartile, wobei der Effekt bei übergewichtigen Frauen niedriger war als bei normalgewichtigen Frauen. Eine aktuelle Studie zeigte allerdings keinen Einfluss von Phytoöstrogenen in der Nahrung auf die Entstehung eines Endometriumkarzinoms (Neill et al. 2014).

Auch eine Fallkontrollstudie von Bandera et al. (2009) zeigte eine inverse Korrelation zwischen dem Konsum von Phytoöstrogenen bzw. Isoflavonen bei schlanken Frauen, die allerdings nur gering ausgeprägt war, ohne statistische Signifikanz. Eine signifikante Korrelation ergab sich dabei für hohen Quercetinverzehr und niedriges Endometriumkarzinomrisiko. In der Literatur finden sich keine aussagekräftigen Daten zum Einfluss von Phytoöstrogenen auf das Krankheitsgeschehen beim Endometriumkarzinom.

Vitamine und Antioxidanzen Epidemiologische Daten, z. B. von Helzlsouer (2010), sprechen für einen protektiven Effekt bezüglich Endometriumkarzinom von normalen gegenüber erniedrigten Vitamin-D-Spiegeln. Prospektive Studien liegen bisher noch nicht vor.

Zur Supplementation von Vitaminen und Antioxidanzen beim Endometriumkarzinom ist die Datenlage ebenfalls ungenügend.

In einer kleinen Studie von Mücke et al. (2010) zeigte eine Supplementation mit Selen eine Verbesserung der strahlenbedingten Diarrhö beim Endometriumkarzinom bei sonst im Wesentlichen gleichem Verlauf.

Körperliche Aktivität und Sport Studien zum Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Erkrankungsrisiko bzw. Prognose beim Endometriumkarzinom liegen bisher kaum vor. Eine Untersuchung von Moore et al. (2010) zeigt ein reduziertes Erkrankungsrisiko für starke körperliche Aktivität.

37.3.3.2 Supportive und symptomatische Therapie

Aussagekräftige Publikationen zur Anwendung komplementärer Verfahren beim Endometriumkarzinom liegen bisher nicht vor.

37.4 Probleme bei der Anwendung komplementärer Verfahren

Bei der Anwendung komplementärer Verfahren sind einige wesentliche Punkte zu beachten, die problematisch sein könnten.

37.4.1 Nebenwirkungen und Verunreinigungen

Grundsätzlich sind auch bei komplementären Wirkstoffen Nebenwirkungen möglich. Dies sind z. B. Allergien oder auch, wie bei Johanniskrautextrakten, eine Lichtsensibilisierung. Daneben werden z. T. Leberschädigungen berichtet. Ein wichtiger Aspekt sind dabei auch Arzneimittelinteraktionen (s. u.).

Da viele Stoffe, die bei komplementären Verfahren angewandt werden, nicht als Arzneimittel, sondern, wenn überhaupt klassifiziert, als Nahrungsergänzungstoffe im Handel sind, ist die Reinheit dieser Stoffe oft nicht garantiert. Vielmehr wird immer wieder berichtet, dass diese Substanzen z. T. erhebliche Verunreinigungen, u. a. mit Schwermetallen aufweisen. In Einzelfällen wurde sogar über Beimischungen pharmakologischer Wirkstoffe, wie Steroide oder Cumarine, berichtet. Daher sollte die Quellen, aus der diese Stoffe bezogen werden, sehr kritisch evaluiert werden.

37.4.2 Arzneimittelinteraktionen

Ein ungelöstes Problem sind weiterhin Arzneimittelinteraktionen, die bei vielen Substanzen auftreten können.

! Cave

Grundsätzlich sollte bei unerwarteten Effekten immer auch an die Möglichkeit einer Interaktion zwischen konventionellen Medikamenten und komplementären Wirkstoffen gedacht werden.

Übersichten dazu finden sich u. a. Cassileth und Lucarelli (2003). Es kann dabei zur Verstärkung oder auch zur Abschwächung der pharmakologischen Wirkung kommen.

37.4.3 Vernachlässigung erfolgversprechender Therapien

Wie oben (► Abschn. 37.1) aufgeführt, verwenden die meisten Betroffenen komplementäre Therapien eher ergänzend denn als Alternative zur konventionellen Therapie.

37.5 Zusammenfassung und Empfehlungen

■ Grundsätzliches

- Komplementäre Verfahren werden bei einem großen Teil der Patientinnen mit malignen gynäkologischen Erkrankungen angewandt. Die **Motive** dazu sind komplex und liegen im Wesentlichen in dem Bedürfnis, selbst zur Gesundheit beizutragen. Die Einbeziehung komplementärer Verfahren kann dabei auch die Compliance der Patienten verbessern.
- **Probleme dieser Therapien** sind mögliche Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen sowie das Risiko, erfolgversprechende Behandlungen zu versäumen, wobei Letzteres nicht im Vordergrund steht.

■ Prävention und Prognose

- Es gibt Hinweise, dass sekundäre Pflanzenstoffe, wie z. B. Phytoöstrogene, das Erkrankungsrisiko ändern können; dies gilt auch für vermehrte körperliche Aktivität und eine kalorienarme Ernährung.

■ **Tab. 37.2** Empfehlungen zur komplementärmedizinischen Therapie der gynäkologischen Onkologie

	Art der Empfehlung	Level of Evidence (LOE)	Literatur
Prävention des Mammakarzinoms	Phytoöstrogene	IIb	Buck et al. (2011), Velentzis et al. (2008)
	Körperliche Aktivität	IIa	Fasching et al. (2009), Irwin et al. (2008) Moore et al. (2016)
	Vitamin D	IIb	Chlebowski et al. (2006) Mohr et al. (2014)
Prävention des Ovarialkarzinoms	Phytoöstrogene	IIb	Patisaul und Jefferson (2010), Bandera et al. (2009)
Prävention des Endometriumkarzinoms	Phytoöstrogene	IIb	Bandera et al. (2009), Horn-Ross et al. (2003)
Symptomatische Therapie	Vitamine und Antioxidanzien	V	Block et al. (2007)
	Akupunktur/Akupressur zur Vorbeugung von Erbrechen	IIa	Park et al. (2008)
	Bewegung/Sport bei „fatigue“	IIa	Dimeo (2011)

- Phytoöstrogene scheinen in einem gewissen Umfang die Prognose des Mammakarzinoms zu beeinflussen.
- Die Rolle von Vitamin D bleibt unklar, obwohl Daten für eine präventive Wirkung sprechen.

■ Diagnose und Therapie

- Es gibt keine sicheren Hinweise dafür, dass komplementäre Verfahren das Ansprechen auf Chemo- und Strahlentherapie verbessern können.
- Supportive bzw. symptomatische Therapie: Klimakterische Symptome können unterstützend mit pflanzlichen Stoffen behandelt werden. Beim Mammakarzinom kann die Verträglichkeit von Chemotherapie durch gezielte Maßnahmen verbessert werden, darunter auch nicht-pharmakologische Verfahren wie Entspannungsmethoden und Akupunktur/Akupressur. Auch einzelne Nebenwirkungen der Therapie können u. U. positiv beeinflusst werden.

■ Level of Evidence (LOE)

- Die Empfehlungen sind in ■ Tab. 37.2 dargestellt.

Literatur

- Abbas S, Linseisen J, Slanger T, Kropp S, Mutschelknauss EJ, Flesch-Janys D, Chang-Claude J (2008) Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of postmenopausal breast cancer – results of a large case-control study. *Carcinogenesis* 29:93–99
- Bandera EV, Williams MG, Sima C, Bayuga S, Pulick K, Wilcox H, Soslow R, Zaiber AG, Olson SH (2009) Phytoestrogen consumption and endometrial cancer risk: a population-based case-control study in New Jersey. *Cancer Causes Control* 20: 1117–1127
- Bandera EV, King M, Chandran U, Paddock L, Rodriguez-Rodriguez L, Olson SH (2011) Phytoestrogens consumption from foods and supplements and epithelial ovarian cancer risk: a population-based case control study. *BMC Womens Health* 11:40
- Banik U, Parasuraman S, Adhikary AK, Othman NH (2017) Curcumin: the spicy modulation of breast carcinogenesis. *J Exp Clin Canc Res* 36:98. ► <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0566-5>

- Banerjee B, Vadiraj HS, Ram A et al (2007) Effects of an integrated yoga program in modulating psychological stress and radiation-induced genotoxic stress in breast cancer patients undergoing radiation. *Integr Cancer Ther* 6(3):242–251
- Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaal C (2007) Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer Treatm Rev* 33:407–418
- Buck K, Vrieling A, Zaneddin AK, Becker S, Hüsing A, Kaaks R, Linseisen J, Flesch-Janys D, Chang-Claude J (2011) Serum enterolactone and prognosis of postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 29:3730–3738
- Buttiglierio C, Monagheddu C, Petroni P, Saini A, Dogliotti L, Ciccone G, Berruti A (2011) Prognostic role of vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in cancer patients. *Oncologist* 16:1215–1227
- Cassileth BR, Lucarelli CD (2003) Herb-drug interactions in oncology. BC Becker Inc, Hamilton
- Chimentoi A, Sirianni R, Saturnino C et al (2016) Resveratrol and its analogs as antitumoral agents for breast cancer. *Mini-Rev Med Chem* 16:699–709
- Chlebowski RT (2011) Vitamin D and breast cancer: interpreting current evidence. *Breast Cancer Res* 13:217–225
- Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW et al (2006) Dietary fat reductions and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 98:1767–1776
- Danhauer SC, Mihalko SL, Russell GB, Campbell CR, Lynn F, Daley K, Levine EA (2009) Restorative yoga for women with breast cancer: findings from a randomized pilot study. *Psychooncology* 18(4):360–368
- Dimeo FC (2011) Bedeutung von Sport in der onkologischen Akutbehandlung. *Forum* 26:31–33
- Fasching PA, Hübner J, Kleeberg UR (2009) Körperliche Bewegung und Sport zur Prävention und Behandlung von Krebskrankheiten. *Onkologe* 15:696–701
- Galliford M, Robinson S, Bridge P, Carmichael MA (2017) Salute tot he sun: a new dawn in yoga therapy for breast cancer. *J Med Radiat Sci* 64:232–238
- Greenlee H, Hershman DL, Jacobson J (2009) Use of antioxydant supplements during breast cancer treatment: a comprehensive review. *Breast Cancer Res Treat* 115:437–452
- Guha N, Kwan ML, Quesenberry CP, Weltzien EK, Castillo AL, Caan BJ (2009) Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 118:395–405
- Gupta D, Lis CG (2010) vashi PG, Lammersfeld CA. Impact of improved nutritional status on survival in ovarian cancer support care cancer 18:373–381
- Helzlsouer KJ (2010) Overview of the cohort consortium vitamin d pooling project of rarer cancers. *Am J Epidemiol* 172:4–9
- Horneber M, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M (2010) Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev Issue 2: CD003297*
- Horn-Ross PL, John EM, Canchola AJ, Stewart L, Lee MM (2003) Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 95:1158–1164
- Irwin ML, smith AW, Mc Tiernan A, Ballard-Barbash, Cronin K, Gilliland F, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L (2008) Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the Health, Eating, Activity, and Lifestyle Study. *J Clin Oncol* 26:3958–3964
- Jablonska E, Socha K, Reska E et al (2017) Cadmium, arsenic, selenium and iron -Implications for tumorprogression in breast cancer. *Environ Toxicol Pharmacol* 53:151–157
- Kim Y, Je Y (2014) Vitamin D intake, blood 25 (OH) D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Brit J Cancer* 110:232–238
- Lecomte S, Demay F, Ferrière F, Pakdel F (2017) Phytochemicals Targeting Estrogen Receptors: Beneficial Rather than Adverse Effects? *Int J Mol Sci* 18:1381. ► <https://doi.org/10.3390/ijms18071381>
- Liu B, Edgerton S, Yang X, Kim A, Ordóñez-Ercan D, Mason T, Alvarez K, Mc Kimmey C, Lu N, Thor A (2005) Low-dose dietary phytoestrogen abrogates tamoxifen-associated mammary tumor prevention. *Cancer Res* 65:879–886
- Mohr SB, Gorham ED, Kim J, Hofflich H, Garland CF (2014) Meta-analysis of Vitamin D Sufficiency for Improving Survival of Patients with Breast Cancer. *Anticancer Res* 34:1163–1166
- Molassiotis A, Helin AM, Dabbour R, Hummerston S (2007) The effects of P6 acupuncture in the prophylaxis of chemotherapy-related nausea and vomiting in breast cancer patients. *Complement Ther Med* 15:3–12
- Moore SC, Gierach GL, Schatzkin A, Matthews CE (2010) Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer. *Br J Cancer* 103:933–938
- Moore SC, Lee I-M, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN (2016) Association of leisure – time physical activity with risks of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern med.* ► <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.1548>
- Moorman PG, Jones LW, Akushevich L, Schildkraut JM (2011) Recreational physical activity and ovarian cancer risk and survival. *Ann Epidemiol* 21:178–187

- Mücke R, Schomburg L, Glatzel M, Berndt-Skorka R, Baaske D, Reichl B, Buentzel J, Kundt G, Prott FJ, De Vries A, Stoll G, Kisters K, Bruns F, Schaefer U, Willich N, Micke O (2010) Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:828–835
- Münstedt K (Hrsg) (2008) Alternative und komplementäre Therapieverfahren in der Gynäkologie aus evidenzbasierter Sicht. Ecomed, Landsberg
- Neill AS, Ibiebele TI, Lahmann PH et al (2014) Dietary phyto-oestrogens and the risk of ovarian and endometrial cancers. *Brit J Nutrition* 111:1430–1440
- Oh B, Butow P, Mullan B, Clarke S, Beale P, Pavlakis N, Kothe E, Lam L, Rosenthal D (2009) Impact of Medical Qigong on quality of life, fatigue, mood and inflammation in cancer patients: a randomized controlled trial. *Ann Oncol* 21:608–614
- Park J, Linde K, Manheimer E, Molsberger A, Sherman K, Smith C, Sung J, Vickers A, Schnyer R (2008) The status and future of acupuncture clinical research. *J Altern Complement Med* 14:871–881
- Patisaul HB, Jefferson W (2010) The pros and cons of phytoestrogens. *Front Neuroendocrinol* 31:400–419
- Rostock M, Saller R (2011) Komplementärmedizin in der Behandlung klimakterischer Beschwerden bei Patientinnen mit Brustkrebs. *Forum* 26:30–34
- Sandsveden M, Manjer J (2017) Selenium and breast cancer risk: a prospective nested case-control study on serum selenium levels, smoking habits and overweight. *Int J Cancer* 141:1741–1750
- Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, Lu W (2009) Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA* 302:2437–2443
- This P, de Cremoux P, Leclercq G, Jacquot Y (2011) A critical view of the effects of phytoestrogens on hot flashes and breast cancer risk. *Maturitas* 70:222–226
- Velentzis S, Woodside JV, Cantwell MM, Leathem AJ, Keshtgar MR (2008) Do phytoestrogens reduce the risk of breast cancer and breast cancer recurrence? What clinicians need to know. *Eur J Cancer* 44:1799–1806
- Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H (2011) Meta-analysis: circulating vitamin D and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol* 121:369–375
- Zhou Y, Chlebowski R, LaMonte MJ et al (2014) Body mass index, physical activity, and mortality in women diagnosed with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 133:4–10

Notfalltherapie

Inhaltsverzeichnis

- Kapitel 38 Notfalltherapie in Gynäkologie
und Geburtshilfe – 503**
*Hans-Joachim Strittmatter, Elionor Roma Mas
und Dieter Täubert*
- Kapitel 39 Arzneimittel und ihre Dosierung bei
gynäkologischen Notfallsituationen – 521**
Alexey Zaichik

Notfalltherapie in Gynäkologie und Geburtshilfe

Hans-Joachim Strittmatter, Elionor Roma Mas und Dieter Täubert

38.1 Notfälle in der Gynäkologie – 505

- 38.1.1 Ovarialzystenruptur – 505
- 38.1.2 Stieldrehung von Adnextumoren – 505
- 38.1.3 Adnexitis, Pelveoperitonitis – 505
- 38.1.4 Abszess der Bartholin-Drüsen, Labienabszess – 506
- 38.1.5 Uterusperforation – 506
- 38.1.6 Genitaltrauma nach Unfall – 507
- 38.1.7 Karzinomblutung – 507
- 38.1.8 Fremdkörper in der Scheide – 508
- 38.1.9 Kohabitationsverletzungen – 508
- 38.1.10 Ovarielles Überstimulationssyndrom – 508
- 38.1.11 Verletzungen nach Vergewaltigung – 509
- 38.1.12 Schock – 509

38.2 Notfälle während Schwangerschaft und Geburt – 511

- 38.2.1 Abort – 511
- 38.2.2 Extrauterin gravidität – 512
- 38.2.3 Placenta praevia – 512
- 38.2.4 Vorzeitige Plazentalösung – 513
- 38.2.5 Eklamptischer Anfall – 513
- 38.2.6 HELLP-Syndrom – 514
- 38.2.7 Amnioninfektionssyndrom – 514
- 38.2.8 Nabelschnurvorfall – 515
- 38.2.9 Uterusruptur – 515
- 38.2.10 Atonische Nachblutung – 516

- 38.2.11 Intrauterine fetale Asphyxie (Fetal-distress-Syndrom) – 516
- 38.2.12 Placenta increta – 517
- 38.2.13 Inversio uteri – 518

Literatur – 519

38.1 Notfälle in der Gynäkologie

38.1.1 Ovarialzystenruptur

Ovarialzystenruptur

Auftreten einer massiven intraabdominalen Blutung mit peritonealer Reizung.

■ Ursache

Blutungsursache ist meist eine Ruptur einer Follikel-, Corpus-luteum-, Endometriose- oder Paraovarialzyste oder eines serösen Ovarialzystoms.

■ Klinik

- Zunehmende Unterbauchschmerzen mit/ ohne Blutung.
- Druckschmerz im Unterbauch, einseitig oder diffus.
- Abwehrspannung der Bauchdecken.
- Übelkeit, Erbrechen.
- Schocksymptomatik (kalter Schweiß, Schwäche, Blässe, Tachykardie, schwacher Puls).

■ Differenzialdiagnose

- Extrauterin gravidität (EUG) ausschließen.
- Stieldrehung eines Adnextumors oder Myoms

■ Diagnostik

- Vitalparameter.
- Ultraschall.
- Laborkontrolle.

■ Therapie

- Kreislaufstabilisierung (Volumenersatztherapie, ggf. Bluttransfusion).
- Operative Laparoskopie unter Berücksichtigung des Alters der Patientin, ggf. Laparotomie.

38.1.2 Stieldrehung von Adnextumoren

■ Ursache

- Unterbrechung des Blutflusses durch Verdrehung eines Tumors; Folge: venöse Stauung oder Nekrose des Tumors.
- Oft bei Ovarialzysten mittlerer Größe, selten auch bei Myomen.

■ Klinik

Akute Stieldrehung:

- Plötzlicher, starker Unterbauchschmerz bei vorher gesunder Patientin (beim Tennisspielen).
- Abwehrspannung der Bauchdecken.
- Kreislaufprobleme.
- Schlechter Allgemeinzustand.
- Übelkeit, Erbrechen.
- Druckdolenter Tumor.
- Bei Nekrose evtl. nachlassender Schmerz.

■ Differenzialdiagnose

- Akutes Abdomen.
- Ovarialzystenruptur.

■ Diagnostik

- Vitalparameter.
- Ultraschall.
- Laborkontrolle.

■ Therapie

Bei Verdacht auf Stieldrehung schnellstmögliche operative Laparoskopie, ggf. Laparotomie, um Gewebeschädigung (Nekrose) zu verhindern.

38.1.3 Adnexitis, Pelveoperitonitis

■ Ursache

Aszendierende Infektionen verschiedener Erreger (Strepto-, Staphylo-, Enterokokken, Escherichia coli, Chlamydien, Gonokokken):

- Aszendierende Infektion (am häufigsten) durch:
 - Kolpitis, Endometritis, Salpingitis, Adnexitis, Peritonitis, Sepsis.
 - Abort, Zustand nach Geburt, Intrauterinpassar, Operationen am inneren Genitale.
- Deszendierende Infektionen (seltener) durch:
 - Appendizitis, perityphlitischen Abszess, Peritonitis.
 - Hämatogene Ausbreitung.

■ Klinik

- Unterbauchschmerzen, einseitig oder beidseitig.
- Fieber.
- Übelriechender Fluor vaginalis.
- Abwehrspannung der Bauchdecken.
- Übelkeit, Erbrechen, Stuhlunregelmäßigkeiten.

■ Diagnostik

- Vaginale Untersuchung:
 - Druckdolenz im Bereich der Adnexe (tiefer gelegen als bei Appendizitis).
 - Tastbarer Tumor im kleinen Becken, v. a. bei Abszessbildung.
 - Portioschiebeschmerz.
- Nativpräparat.
- Vaginal-pH
- Zervixabstrich.
- Ultraschall (Tumordarstellung, freie Flüssigkeit).
- Laborkontrolle (BB, CRP).

■ Differenzialdiagnose

- Appendizitis.
- EUG.
- Endometriose.
- Entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa, Divertikulitis).

■ Therapie

- Dreifach Antibiotikagabe intravenös (Umstellung je nach Zervixabstrich).
- Schmerztherapie.
- Operative Therapie bei Abszessbildung.

38.1.4 Abszess der Bartholin-Drüsen, Labienabszess

■ Ursache

- Verschluss des Ausführungsgangs der Bartholin-Drüse und Infektion mit Staphylokokken, Escherichia coli, Anaerobiern.
- Gestaute Drüse mit Abszessbildung bei Infektion mit oben genannten Erregern.

■ Klinik

- Stärkste Schmerzen beim Sitzen, Gehen und bei der Defäkation.
- Sichtbarer und tastbarer Tumor mit einseitiger Rötung und Schwellung im Bereich der Labia majora.

■ Therapie

Inzision über der Schwellung (im Inneren der Scheide), Abstrichentnahme, Spülung und partieller Verschluss der Inzision (Marsupialisation).

38.1.5 Uterusperforation

■ Ursache

- Perforation bei Hysteroskopie, Abrasio, Abortabrasio, IUP-Einlage.
- Perforation durch Sonde oder Hegar-Stift bei Hysteroskopie, Abrasio, Abortabrasio, IUP-Einlage mit oft unauffälligem klinischem Verlauf.
- Perforation der Gebärmutterwand mit großer Läsion und intraabdominaler Blutung.
- Gedeckte Perforation im Bereich der Parametrien oder des Blasenbodens mit unterschiedlicher Klinik.

■ Klinik

- Versinken der Instrumente ohne Widerstand.
- Kürettage von Appendices epiploicae oder Darmanteilen.
- Verstärkte Blutung ex utero.

- Intraabdominale Blutung mit Verschlechterung des Allgemeinzustands, Abwehrspannung der Bauchdecken.

■ Diagnostik

- Kontrolle der Kreislaufparameter.
- Laborkontrolle.
- Ultraschall (freie Flüssigkeit).
- Laparoskopie bei klinischer Verschlechterung.

■ Therapie

Laparoskopie als diagnostischer und therapeutischer Eingriff, ggf. Laparotomie mit Versorgung der Perforationsstelle, ggf. Uterusexstirpation.

! Cave

Cave bei Gravidität!

38.1.6 Genitaltrauma nach Unfall

■ Ursache

- Risse im Bereich des äußeren und inneren Genitales.
- Prellung, Schürfung, penetrierende Verletzung der Bauchdecken durch Sturz auf Zaun, Geländer, Fahrradrahmen.
- Penetration durch spitze Gegenstände.
- Verkehrsunfall.

■ Klinik

- Hämatome im Bereich des äußeren Genitales, Schürfung, Prellung durch Trauma (Sturz auf Zaun, Geländer etc.).
- Pfählungsverletzungen und Stichverletzungen der Bauchdecken können sowohl äußere als auch innere Organe betreffen, z. B. Harnblase oder Darm.
- Äußere und innere Blutungen mit Volumenmangelschock.

■ Diagnostik

- Anamnese (stumpfes Trauma oder Pfählungsverletzung).
- Begutachtung des Genitales und klinische Untersuchung.

- Gegebenenfalls CT, MRT oder andere technische Untersuchung zur Beurteilung des Traumas und der Nachbarorgane.
- Gegebenenfalls Hinzuziehung anderer Fachabteilungen (Chirurg, Urologe, Radiologe etc.).

■ Therapie

- Lokalbehandlung (Kühlung) bei Hämatomen.
- Nahtversorgung im Bereich der Vulva.
- Schmerztherapie.
- Operatives Vorgehen (von vaginal oder abdominal).

38.1.7 Karzinomblutung

■ Ursache

- Vaginale Blutung bei fortgeschrittenem Zervix- oder Endometriumkarzinom.
- Selten: abdominale Blutung bei Kapselruptur eines Ovarialkarzinoms.

■ Klinik

- Vaginale Blutung.
- Intraabdominale Blutung mit Unterbauchschmerzen, akutes Abdomen, Abwehrspannung, Übelkeit.
- Kreislaufprobleme bei Volumenmangelschock.

■ Diagnostik

- Spiegeleinstellung, um Blutungsursache zu erkennen.
- Wenn Primärerkrankung (Zervix- oder Endometriumkarzinom) nicht bekannt ist, PE-Entnahme und apparative Diagnostik.

■ Therapie

- Stabilisierung der Kreislauftsituation (Volumensubstitution, Bluttransfusion).
- Scheidentamponade.
- Notfallstrahlentherapie.
- Arterielle Embolisation durch Radiologen.
- Probellaparotomie mit Ligatur der A. iliaca interna.

38.1.8 Fremdkörper in der Scheide

■ Ursache

- Bei Kindern meist Spielzeug wie Perlen, Murmeln.
- Bei Erwachsenen Tampons, Applikatoren für Scheidenmedikamente, „Sexspielzeuge“.

■ Klinik

- Übelriechender Ausfluss.
- Entzündungen der Scheide, Adnexitis.
- Unterbauchschmerzen.
- Akutes Abdomen bei Perforationen.

■ Diagnostik

- Spiegeleinstellung.
- Rektale Untersuchung.
- Vaginoskopie bei Kindern.
- Ultraschall.
- Röntgen des Abdomens.

■ Therapie

- Bei Kinder vaginoskopische Entfernung des Fremdkörpers.
- Infektionsbehandlung.
- Bei Erwachsenen Spiegeleinstellung mit Entfernung des Fremdkörpers mittels Faszange und ebenfalls Infektionsbehandlung.
- Operatives Vorgehen bei Gewebeverletzungen.

38.1.9 Kohabitationsverletzungen

■ Ursache

- Defloration.
- Anomalien im Bereich des inneren Genitales (z. B. Scheidenseptum).
- Genitalatrophie.
- Abnorme Sexualpraktiken.

■ Klinik

- Vaginale Blutung.
- Unterbauchschmerzen diffus.

■ Diagnostik

- Spiegeleinstellung.
- Ultraschall.
- Gegebenenfalls Narkoseuntersuchung bei Nichtausmachen der Blutung.

■ Therapie

- Kreislaufstabilisierung.
- Schmerzmittelgabe.
- Bei Gewebeverletzungen Naht der Läsion.

38.1.10 Ovarielles Überstimulationssyndrom

■ Ursache

Komplikation bei Stimulationstherapie zur Ovulationsauslösung im Rahmen einer IVF-Behandlung mit starker polyzystischer Vergrößerung der Ovarien.

■ Klinik

Einteilung in 3 Stadien, je nach Größe der Ovarien und Begleitsymptomen (Aszites, Blutbildveränderungen).

■ Diagnostik

- Ultraschall mit Ovarvermessung und Nachweis von freier Flüssigkeit.
- Gewichtskontrolle.
- Laborkontrolle.

■ Therapie

Abhängig vom Stadium:

- Im Stadium 1: Zuwarten und Beobachtung.
- Im Stadium 2 und 3: stationäre Aufnahme; Bettruhe, Antikoagulationstherapie, Volumensubstitution, Ausscheidungskontrolle, Gewichtskontrolle, Proteinsubstitution, ggf. Aszites- oder Pleurapunktion, Schmerzmittelgabe.

38.1.11 Verletzungen nach Vergewaltigung

Vergewaltigung

Erzwingen des Beischlafs mit Gewalt oder Drohung mit gegenwärtiger Gefahr für Leib und Leben (§ 177 StGB). Die Tat gilt als vollendet, wenn es zum Eindringen des Penis in den Scheidenvorhof kommt, das vollständige Eindringen oder eine Ejakulation sind keine Voraussetzungen.

- Nach schriftlicher Niederlegung des Sachverhalts, Anamnese etc. (meist auf speziellen Vordrucken) ausführliche Ganzkörperuntersuchung der Patientin.
- Versorgung von Verletzungen im Bereich des Genitales (selten), ggf. interdisziplinäre Zusammenarbeit, da extragenitale Verletzungen wesentliche häufiger sind.

38.1.12 Schock

Schock

Schock ist definiert als lebensbedrohliches Herz-Kreislauf-Versagen. Es kommt dabei zu ungenügender Gewebepfusion mit nachfolgender hypoxisch-metabolischer Schädigung auf zellulärer Ebene. Man unterscheidet den Volumenmangelschock vom septischen, anaphylaktischen und kardiogenen Schock.

38.1.12.1 Volumenmangelschock

Ursachen des Volumenmangelschocks sind Blut- und Flüssigkeitsverluste, wie sie z. B. bei einer atonischen Nachblutung, Uterusruptur und -perforation, Karzinomblutungen und beim Ileus auftreten können.

■ Klinik

- Tachykardie.

- Blutdruckabfall.
- Tachypnoe.
- Unruhe, Angst.
- Blässe.
- Kollabierte Halsvenen.

Sofortmaßnahmen

- Lagerung flach, Beine hoch.
- Blutstillung, wenn möglich.
- Sauerstoffzufuhr, ggf. Intubation und Beatmung.
- Messung von Blutdruck und Puls.
- 2–3 großlumige periphere Venenverweilkanülen, ggf. ZVK, Volumenersatz zügig und in ausreichender Menge, ggf. Bluttransfusion.
- Wärmeverluste vermeiden.

■ Diagnostik und Überwachung

- Blutdruck, Pulsoxymeter, EKG.
- MAP > 70 mm Hg.
- Körpertemperatur.
- Labor, arterielle BGA.
- Bilanzierung Ein- und Ausfuhr.
- Klärung der Blutungsursache.
- Bei bestehender Schwangerschaft: CTG, Ultraschall.

■ Therapie

- Sicherung der Vitalfunktionen.
- Kreislaufstabilisierung durch Volumenersatz.
- Bei Verlust- oder Verbrauchskoagulopathie entsprechende Substitution.
- Sedierung und Analgesie.
- Korrektur von Elektrolytstörungen.
- Wärmeverluste vermeiden.

38.1.12.2 Kardiogener Schock

Ursachen eines kardiogenen Schocks können in einer Verminderung der Förderleistung des Herzens (z. B. dekompenzierte Herzvitalien, Myokardinfarkt) sowie in einer Füllungsbehinderung infolge Kreislaufobstruktion (z. B. durch eine Fruchtwasser- oder Lungenembolie) liegen.

■ Klinik

- Zyanose.
- Ödeme.
- Dyspnoe.
- Gestaute Halsvenen.
- Arrhythmien.
- Hämoptoe.
- Pulmonale Rasselgeräusche.

Sofortmaßnahmen

- Hochlagerung des Oberkörpers, Beine tief (Vorlastsenkung).
- Sauerstoffzufuhr, ggf. Intubation und Beatmung.
- 2–3 großlumige periphere Venenverweilkanülen, Volumenersatz sehr vorsichtig.
- Anxiolyse (z. B. Diazepam 5–10 mg i.v.) und Analgesie (z. B. Dipidolor 5–10 mg i.v.).

■ Diagnostik und Überwachung

- Blutdruck, Pulsoxymeter, EKG.
- MAP > 70 mmHg.
- Körpertemperatur.
- Labor, arterielle/venöse BGA.
- Bilanzierung Ein- und Ausfuhr.
- ZVK, ZVD-Messung, ggf. Pulmonalkatheter.
- Bei bestehender Schwangerschaft: CTG, Ultraschall.

■ Therapie

Interdisziplinäres Therapiemanagement erforderlich entsprechend der Ursache:

- Bei Myokardinfarkt: Vorlastsenkung durch Nitroglyzerin, hämodynamisch kontrollierte Therapie bei manifestem Schock mit Katecholaminen, Flüssigkeitsbilanzierung, spezifische Therapie mit Antiarrhythmika, Lysetherapie.
- Bei Lungenembolie: Lagerung, Sauerstoffzufuhr, Anxiolyse und Analgesie, hämodynamisch kontrollierte Therapie bei manifestem Schock mit Katecholaminen, Antikoagulation, Thrombolyse, ggf. Thorakotomie zur Embolektomie.

38.1.12.3 Septischer Schock

Die häufigsten Ursachen eines septischen Schocks sind Kathetherinfektionen, septischer Abort, „toxic shock syndrome“, Adnexitis, Urosepsis.

■ Klinik

- Hyperdynamie Frühphase:
 - Warme und trockene Haut,
 - Schüttelfrost,
 - Tachykardie,
 - Ikterus,
 - Unruhe,
 - Oligurie,
 - Fieber > 39 °C.
- Hypodynamie Phase:
 - Tachykardie, Blutdruckabfall, Tachypnoe,
 - Unruhe, Angst,
 - Blässe,
 - kollabierte Halsvenen.

Sofortmaßnahmen

- Messung von Blutdruck und Puls.
- Lagerung flach, Beine hoch.
- Sauerstoffzufuhr, ggf. Intubation und Beatmung.
- 2–3 großlumige periphere Venenverweilkanülen, Volumenersatz.

➤ Verhinderung von Volumenmangel, Gerinnungsstörung und Multiorganversagen!

■ Diagnostik und Überwachung

- Blutdruck, Pulsoxymeter, EKG.
- MAP > 70 mmHg.
- Körpertemperatur.
- Labor, arterielle BGA.
- Bilanzierung Ein- und Ausfuhr.
- Klärung der Ursache und Auffinden des Sepsisherdes, Materialgewinnung für Erregerkultur und für Schnelltests zum Antigennachweis, Blutentnahmen für Blutkulturen und Infektionsserologie.
- Bei bestehender Schwangerschaft: CTG, Ultraschall.

■ Therapie

- Sicherung der Vitalfunktionen.
- Kreislaufstabilisierung durch Volumenersatz, Korrektur von Elektrolytstörungen.
- Bei Verlust- oder Verbrauchskoagulopathie entsprechende Substitution.
- ZVK, ZVD, Sedierung und Analgesie.
- Heparinisierung.
- Wärmeverluste vermeiden.
- Prophylaxe des Nierenversagens. Bei Oligurie Gabe von Mannit und Furosemid.
- Operation und großzügige Herdsanierung.
- Antibiotikatherapie: sofort und breit, später nach Antibiotogramm.

38.1.12.4 Anaphylaktischer Schock

Häufige Ursache für einen anaphylaktischen Schock sind Medikamente sowie Fremdeiweiße und Polysaccharide.

■ Klinik

- Unruhe, Tremor.
- Juckreiz, Flush, Erythem, Urtikaria.
- Übelkeit, Erbrechen.
- Quincke-Ödem, Glottisödem.
- Bronchospasmus.
- Herz-Kreislauf-Stillstand.

Sofortmaßnahmen

- Allergenzufuhr stoppen.
- Messung von Blutdruck und Puls.
- Lagerung flach, Beine hoch.
- Sauerstoffzufuhr, ggf. Intubation und Beatmung.
- 2–3 großlumige periphere Venenverweilkanülen, rasche Volumenzufuhr.
- Adrenalin (1:1000 verdünnt) 1 ml.
- Glukokortikoide, z. B. Solu Decortin 250–1000 mg.
- Antihistaminika: je 1 Ampulle Tavegil und Fenistil i.v.
- Bei Bronchospasmus 1 Ampulle Theophyllin langsam i.v.

■ Diagnostik und Überwachung

- Blutdruck, Pulsoxymeter, EKG.

- MAP > 70 mmHg, ZVK, ZVD.
- Körpertemperatur.
- Labor, arterielle BGA.
- Bilanzierung Ein- und Ausfuhr.
- Bei bestehender Schwangerschaft: CTG, Ultraschall.

■ Therapie

Sofortmaßnahmen.

38.2 Notfälle während Schwangerschaft und Geburt

38.2.1 Abort

■ Ursache

Nach Absterben der Schwangerschaft (fetale Ursachen, Trauma, Abtreibung) auftretende vaginale Blutung.

■ Klinik

- Starke vaginale Blutung bei positivem Schwangerschaftstest.
- Unterbauchschmerzen.
- Kreuzschmerzen.
- Gewebeabgang.
- Fieber bei septischem Abort.
- Eitriger Ausfluss.
- Kreislaufprobleme.
- Fruchtwasserabgang (Spätschwangerschaft).

■ Diagnostik

- Spiegeleinstellung zur Begutachtung der Blutung.
- Ultraschall (TVS).
- Laborkontrolle.
- Abstrichentnahme intrazervikal bei Verdacht auf septischen Abort.
- Kreislaufstabilisierung.

■ Differenzialdiagnose

- EUG.
- Blasenmole.
- Karzinomblutung.
- Adnexitis.
- Pelveoperitonitis.

■ Therapie

- Kreislaufstabilisierung.
- Abortkürrettage.
- Uterotonika.
- Bei septischem Abort i.v.-Antibiotikagabe.
- Anti-D-Prophylaxe.
- Humangenetische Beratung bei konsekutiven Aborten.

38.2.2 Extrauterin gravidität

■ Ursache

Durch Störung im Eitransport oder der Tubendurchgängigkeit oder durch peritubare Verwachsungen kommt es zu einer Schwangerschaftseinnistung außerhalb des Cavum uteri.

■ Einteilung:

- Placenta praevia totalis: Vollständiges Bedecken des inneren Muttermundes durch Placentagewebe.
- Placenta praevia partialis: Innerer Muttermund teilweise durch Placenta bedeckt.
- Placenta praevia marginalis: Die Placenta erreicht den Rand des inneren Muttermundes.

■ Klinik

Abhängig von der Lokalisation:

- Tubarabort bei Einnistung im ampullären Anteil:
 - vaginale Blutung,
 - Unterbauschmerzen.
- Tubarruptur bei Einnistung im isthmischen Anteil:
 - starke, plötzlich einsetzende Unterbauschmerzen,
 - Abwehrspannung,
 - Verschlechterung des Allgemeinzustands.

- Ultraschall: Cavum leer, freie Flüssigkeit.
- Labor: HCG, BB.

■ Diagnostik

- Gynäkologische Untersuchung.
- Ultraschall.
- Laborkontrolle HCG-Wert oder 48h-HCG-Ratio, BB, Rhesus.

■ Differenzialdiagnose

- Abort.
- Appendizitis.
- Akute Adnexitis.
- Ovarialzystenruptur.
- Stielgedrehter Adnextumor.
- Ausschluss heterotoper Schwangerschaft.
- PUL (Pregnancy of unknown location): Cavum leer wegen intakter früher Gravidität oder frühem Abortus completus.

■ Therapie

Laparoskopie mit primär tubenerhaltendem Vorgehen, ggf. Laparotomie (nur wenn unbedingt notwendig).

- Exspektatives Vorgehen: EUG oder PUL mit niedrigem HCG-Wert und Symptomfreiheit.
- Laparoskopie mit primär tubenerhaltendem Vorgehen, ggf. Laparotomie (nur wenn unbedingt notwendig).
- Operative Therapie: 1. Kleine Tubar gravidität und intakte Tubenwand mit Kinderwunsch: Salpingotomie 2. Großes Tubar gravidität oder rupturierte Tubenwand: Salpingektomie .- Medikamentöse Therapie: - HCG < 5.000, EUG Durchmesser < 4 cm.

38.2.3 Placenta praevia

■ Ursache

Plazentaimplantation im zervixnahen Bereich des Uterus als Placenta praevia totalis, partialis oder marginalis.

Hinweiszeichen

- Schmerzen in Frühgravidität.
- Schmierblutungen.

■ Klinik

- Rezidivierende vaginale Blutungen wechselnder Stärke in der gesamten Schwangerschaft.
- Meist keine Schmerzen oder Wehentätigkeit.

■ Diagnostik

- Spiegeleinstellung zum Ausschluss anderer Erkrankungen, Begutachtung des Muttermunds etc.
- Transvaginalultraschall.
- CTG.
- Laborkontrolle.

■ Differenzialdiagnose

- Erosion der Portio.
- Verstärkte Zeichnungsblutung.
- Vorzeitige Plazentalösung.
- Varizen.
- Zervixkarzinom.

■ Therapie

- Richtet sich nach der Blutungsstärke.
- Bei starker und mittelstarker Blutung Sectio caesarea.
- Bei tiefsitzender Plazenta je nach Blutung und Muttermundbefund auch vaginale Entbindung, wenn möglich, anstrebbar.
- Prim. Sectio ca. 36+0 SSW und 37+0 SSW.
- Bei schwacher Blutung: Konservative Therapie (Bettruhe, Tokolyse, Lungenreifung)

38.2.4 Vorzeitige Plazentalösung

■ Ursache

Es kommt zu einer Blutung zwischen Plazenta und Uterusinnenwand. Das entstehende retroplazentare Hämatom führt zur Ablösung der Plazenta bei Präeklampsie, Hypertonus, Trauma; die Ursache aber bleibt unklar.

■ Klinik

- Plötzlich einsetzender Unterbauchschmerz.

- Hartes Abdomen, druckdolenter Uterus („Holzuterus“) durch Dauerkontraktion.
- Vaginale Blutung unterschiedlicher Stärke.
- Kreislaufprobleme.

■ Diagnostik

- Schnell Entscheidung nach Klinik der Patientin und CTG.
- Ultraschall, wenn Klinik nicht eindeutig.
- SS-Alter.

■ Therapie

- Sofortige Sectio caesarea.
- Kreislaufstabilisierung.

38.2.5 Eklamptischer Anfall

■ Ursache

Vasospasmus der Hirngefäße mit generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen im Rahmen einer Eklampsie (► Kap. 8).

■ Klinik

- Kopfschmerzen, Augenflimmern.
- Übelkeit, Erbrechen.
- Unruhe.
- **Tonische Phase** (sehr kurz) mit Muskelstarre infolge der Dauerkontraktion, Zuckungen im Gesicht, Kopf steif, Arme und Beine angewinkelt, Pupillen weit, starrer Blick.
- **Klonische Phase** (ca. 1–2 min) mit rhythmischen Zuckungen mit Kontraktion und Entspannung in kurzen Abständen, Beginn im oberen Körperbereich, Ausbreitung zu den Extremitäten, Zungenbiss, veränderte Atmung, Zyanose.

■ Diagnostik

- Kreislaufkontrolle.
- Neurologischer Status.
- CTG und kindlicher Ultraschall.
- Laborkontrolle.

■ Differenzialdiagnose

- Epileptischer Anfall.

- Coma uraemicum, hepaticum, diabeticum
- Hysterischer Anfall.
- Sinusvenenthrombose.
- Hirnblutung.
- Intoxikationen.

■ Therapie

- Magnesium als Bolus, dann als Magnesiumtropf.
- Antikonvulsive Therapie mit Diazepam.
- Antihypertensive Therapie.
- Weitere Therapie nach klinischem Befinden der Patientin.

38.2.6 HELLP-Syndrom

■ Ursache

Das HELLP-Syndrom stellt eine Sonderform der Präeklampsie dar, seine Primärursache ist ungeklärt. Die Symptomatik entsteht wahrscheinlich durch eine Störung in der Mikrozirkulation und eine damit verbundene intravasale Gerinnungsaktivierung (auch ohne Hypertonie und Proteinurie möglich).

■ Klinik

- Oberbauchschmerzen.
- Kopfschmerzen.
- Sehstörungen, Augenflimmern.
- Übelkeit und Erbrechen.
- Ödeme.
- Unruhe.

■ Diagnostik

- Laborkontrolle.
- Kreislaufkontrolle (Blutdruck, Puls etc.).
- Neurologischer Status.
- Ultraschall.

■ Differenzialdiagnose

- Akute Hepatitis.
- Cholezystolithiasis.
- M. Werlhof.
- M. Moschkowitz.
- Akute Schwangerschaftsfettleber.

■ Therapie

- Beendigung der Schwangerschaft, meist durch Sectio caesarea.
- Stabilisierung der Laborwerte.
- Magnesiumprophylaxe.

38.2.7 Amnioninfektionssyndrom

■ Ursache

Infektion der Fruchthöhle durch Bakterien bei vorzeitigem Blasensprung, aber auch bei intakter Fruchtblase, durch protrahierten Geburtsverlauf und häufige vaginale Untersuchungen.

■ Klinik

- Fieber mit Schüttelfrost.
- Tachykardie.
- Druckdolenz des Uterus, Unterbauchschmerzen.
- Fötider Ausfluss.
- Kindliche Tachykardie im CTG.
- Wehentätigkeit.

■ Diagnostik

- Kreislaufkontrolle.
- Temperaturmessung.
- CTG.
- Laborkontrolle.
- Mikrobiologischer Abstrich.
- Biophysisches Profil.
- Amniozentese (Glukose/Leukozyten).
- Ausschluss anderer Infektionen (HWI, Appendizitis, Gastroenteritis).
- Labor: Leukozyten ($> 16.000/\text{mm}^3$), CRP ($> 2 \text{ mg/dl}$).

■ Therapie

- In schweren Fällen:
 - Beendigung der Schwangerschaft (durch Sectio oder, wenn möglich, vaginal).
 - i.v.-Antibiotikagabe.
- In leichteren Fällen: Versuch der Stabilisierung durch hochdosierte i.v.-Antibiotikatherapie.

38.2.8 Nabelschnurvorfall

■ Ursache

Bei vorzeitigem Blasensprung, Polyhydramnion, Querlage, Fußlage, Mehrlingsgeburt, Multipara kann es wegen mangelhafter Abdichtung vor oder neben dem vorangehenden Kindsteil zum Vorfall der Nabelschnur kommen.

■ Klinik

- Nabelschurschlinge von der Vulva aus sichtbar.
- Nabelschnurschlinge von oder neben dem vorangehenden Kindsteil sichtbar in der Vagina.
- Bradykardie im CTG nach Fruchtwasserabgang.

■ Differenzialdiagnose

- Nabelschnurumschlingung.
- V.-cava-Syndrom.
- Blutdruckabfall der Mutter.
- Einriss von Plazentagefäßen bei Blasensprung.

■ Therapie

- Beckenhochlagerung.
- Hochschieben des vorangehenden Kindsteils von vaginal.
- Sauerstoffgabe für die Mutter.
- Notsectio.

38.2.9 Uterusruptur

■ Ursache

- Gebärmuttereinriss im Bereich des unteren Uterinsegments (inkomplette – gedeckte – Ruptur, komplette Ruptur und Abriss des Uterus von der Scheide) nach Sectio oder anderen Uterusoperationen (Myomenukleation).
- Überdehnung bei Missverhältnis oder Lageanomalie.
- Geburtshilfliche Operationen (Vakuumextraktion, Forzeps).

- Trauma.
- Geminigravidität.
- Stromige Wehentätigkeit.
- Fehlbildung (Uterus bicornis).

■ Klinik

- Drohende Uterusruptur:
 - Zunehmender Wehentätigkeit folgt Wehensturm.
 - Geburtsstillstand.
 - Suprasymphysärer Schmerz.
 - Hochsteigen des Retraktionsrings bis zum Nabel oder höher.
 - Unruhe und Angst der Schwangeren.
- Erfolgte Uterusruptur:
 - Wehentätigkeit schlagartig sistierend.
 - Suprasymphysärer Schmerz.
 - Abwehrspannung der Bauchdecken.
 - Höertreten des vorangehenden Kindsteils, Kindsteile in der Bauchhöhle tastbar.
 - Fehlende kindliche Herztöne.
 - Schocksymptomatik der Schwangeren.
 - Vaginale Blutung.
 - Palpation von fetalen Teilen.
- Stille Ruptur:
 - Unklarer Schockzustand.
 - Die typischen Symptome fehlen.
 - Wehenschwäche und Geburtsstillstand.

■ Diagnostik

- Verfolgung des Geburtsverlaufs.
- Vaginale Untersuchung auf Abweichungen vom Normalen.
- Ultraschall.
- Differenzialdiagnostik: Plazentalösung/Plazenta praevia.

■ Therapie

- Bei Verdacht auf drohende oder erfolgte Uterusruptur Sectio caesarea.
- Stabilisierung des Kreislaufs.
- Gegebenenfalls Hysterektomie.
- ATB.

➤ Wichtig

Bei frühzeitigem Einsetzen von Schmerzen im Narbenbereich bei

Zustand nach Sectio Ultraschalluntersuchung (abdominal und transvaginal) zur Beurteilung der Dicke des unteren Uterinsegmentes:

- Wenn $> 3,5$ mm und konstant im Verlauf der SS $\rightarrow$ vaginaler Entbindungsversuch empfohlen.
- Wenn $< 2,5$ mm $\rightarrow$ vorzeitige stationäre Überwachung und ggf. frühzeitige Schnittentbindung.

38.2.10 Atonische Nachblutung

■ Ursache

- Kontraktionsschwäche des Uterus nach vollständiger Ausstoßung der Plazenta bei Wehenschwäche unter der Geburt.
- Multipara.
- Uterus myomatosus.
- Uterusanomalien.
- Medikamentennachwirkungen wie Tokolytika.
- Kristeller-Hilfe, forcierter Credé-Handgriff.
- Fieber.
- Protrahierter Verlauf.
- Überdehnung (Polyhydramnion, Geminigravidität, Makrosomie).
- Protrahierte Austreibungsphase.
- Rasche Entbindung.

■ Klinik

- Stärkste massive vaginale Blutung.
- Großer, schlaffer Uterus, Fundusstand über dem Nabel.
- Verminderter Uterustonos.
- Instabiler Kreislauf.

■ Differenzialdiagnose

Plazentaretention, Verletzung der Geburtswege (Zervixriss etc.), Uterusruptur, Gerinnungsstörungen postpartal

■ Therapie

- Uterotonika.
- Volumensubstitution und ggf. Schockbekämpfung.

- Minprostagabe (als Infusion oder intrakavitär).
- Ausdrücken und Halten des Uterus.
- Eisblase.
- Entleerung der Harnblase.
- Spiegeleinstellung.
- Bei Verdacht auf Plazentarestes Kürettage.
- Austastung bei Verdacht auf Uterusruptur.
- Bimanuelle Kompression.
- Ultima ratio Hysterektomie.
- Manuelle Massage.
- Bluttransfusion und Gerinnungsoptimierung (Tranexamsäure, Fibrinogen, Faktorenkonzentrat).

38.2.11 Intrauterine fetale Asphyxie (Fetal-distress-Syndrom)

Intrauterine Asphyxie

Die intrauterine Asphyxie (Fetal-distress-Syndrom) ist gekennzeichnet durch fetale Hypoxie (O_2 -Abfall), fetale Hyperkapnie (CO_2 -Anstieg) sowie Azidose (Sinken des pH-Wertes) infolge eines gestörten Gasaustauschs zwischen Mutter und Kind. Man kann die akute intrauterine Asphyxie von der chronischen Asphyxie (chronische Plazentainsuffizienz) unterscheiden. Die chronische intrauterine Asphyxie kann unter der Geburt in eine akute Asphyxie (akute Plazentainsuffizienz) übergehen. Die akute intrauterine Asphyxie stellt eine Notfallsituation dar.

■ Ursache

Maternale, plazentare und/oder postplazentare Störungen können eine intrauterine Asphyxie induzieren.

■ Diagnostik

Grundpfeiler der Diagnostik ist die externe oder interne Kardiotokographie und hierbei die folgenden Parameter:

- Basalfrequenz: Kindliche Herzfrequenz (FHF) 120–160 Schläge/min (bpm).
- Baseline: FHF-Mittelwert über 3–5 min.
- Tachykardie: erhöhte FHF > 10 min.
- Bradykardie: erniedrigte FHF > 3 min.
- Akzelerationen.
- Dezelerationen: erniedrigte FHF sowie Erhöhung mit zeitlicher Verzögerung zum Wehenmaximum (Spätdeceleration, intrauterine Asphyxie des Feten (DIP II). Variable Dezelerationen: Inhomogenes Kurvenbild, Verdacht auf Nabelschnurkomplikation, intrauterine Asphyxie.
- Oszillation: Eine Reduktion der Oszillationsfrequenz und -amplitude kann auf eine intrauterine Asphyxie hinweisen.

➤ **Schwere Bradykardien, DIP II, Veränderung der Oszillation und variable Dezelerationen können auf eine intrauterine Asphyxie hinweisen. Sie müssen aber im geburtshilflichen Zusammenhang gewertet werden. Grünes Fruchtwasser in der Amnioskopie kann durch eine bereits abgelaufene Hypoxie verursacht sein.**

■ Therapie

- Intrauterine Reanimation:
 - Beckenhochlagerung, Linksseitenlage.
 - Sauerstoffzufuhr: Maske, Nasensonde.
 - Notfalltokolyse.
 - CTG-Beobachtung 3–5 min, ggf. Geburtsbeendigung durch Notsectio bei fehlender Normalisierung der FHF.
 - Gynäkologische Untersuchung: Höhenstand des vorangehenden Kindsteils, Muttermundweite, Mikrobiutuntersuchung (MBU), Fruchtblase offen.
- **Sofortige Geburtsbeendigung** vaginal-operativ oder Sectio caesarea. Vorgehen nach geburtshilflichem Befund.

38.2.12 Placenta increta

Placenta increta – Das Trophoblastgewebe dringt tief ins Myometrium, nicht aber bis zum Peritoneum vor.

Placenta percreta – Das Trophoblastgewebe dringt schon früh in der Schwangerschaft bis zur Uterusserosa vor bzw. in Nachbarorgane (z. B. Harnblase).

■ Epidemiologie

- Die Placenta increta kommt in ca. 1:2500 Geburten vor. 1:10–20 bei Placenta praevia, 1:4 bei Placenta praevia und Zustand nach einmaliger Sectio, 1:2,5 bei Zustand nach 2-maliger Sectio und anteriorer Placenta praevia.
- Häufiger nach sekundärer Sectio als nach primärer Sectio.
- Die Inzidenz ist in den letzten 50 Jahren um das 10-Fache angestiegen.
- Die signifikante maternale Mortalität von 7 % bei intraoperativer und postoperativer Morbidität ist bedingt durch massive postpartale Blutungen assoziiert mit massiven Bluttransfusionen, Infektionen, Ureterverletzungen und Fistelbildung.
- Die Rate an peripartalen Hysterektomien pro Entbindung beträgt schätzungsweise 1:3976 für Multigravidae und 1:2840 für Primigravidae.

■ Ursachen

- Zustand nach Sectio (8-fach höher nach einer Sectio, 10-fach nach 2 oder 3 Sectiones).
- Placenta praevia mit oder ohne vorausgegangene Uterusoperation (Zustand nach Myomenukleation, Uterustraumata wie Abortkürettage, Interruptiones).
- Bei Frauen mit > 2 Sectiones und vorderem oder zentralem Plazentasitz beträgt die Rate einer Placenta increta bis zu 40 %.
- Begünstigende Faktoren:
 - Implantation auf uterinen Narben,
 - Multiparität,
 - tiefer Plazentasitz,
 - Placenta praevia,
 - uterine Fehlbildungen,
 - Zustand nach Plazentalösungsstörung.

■ Diagnostik

- Vorgeburtliche Diagnostik mit sorgfältiger Lokalisation des Plazentasitzes im Verlauf

der Gravidität nach vorausgegangenen Eingriffen (z. B. Zustand nach Sectio) durch Dopplersonografie (Blutfluss fokal oder diffus in den intraplazentaren Lakunen, Hypervaskularität zwischen Uterus und Harnblase, fehlende Abgrenzung zwischen Plazenta und Myometrium mit ausgeprägten intraplazentaren Lakunen).

- B-Mode-Sonografie (intraplazentare Lakunen, Fehlen der retroplazentaren echoarmen Myometriumzone, Defekt in der Uterusserosa und im umgebenden Bindegewebe).
- MRT bei zweifelhaften Befunden.
- Zystoskopie (erwartete Venen am Blasenboden).
- Frühzeitige Vorstellung in der Entbindungsklinik (bis zur 30. SSW).
- Ausführliche Aufklärung der Patientin über das Blutungsrisiko und alle notwendigen Behandlungsmaßnahmen (medikamentös, chirurgisch, evtl. Hysterektomie).

■ Therapie

Bei Zustand nach Sectio und bekannter Placenta increta vorzeitige Entbindung ab der vollendeten 34. SSW in einer Geburtsklinik mit Maximalversorgung.

- Konservativ:
 - Uterotonika, Übernähen der Plazenta-haftstelle.
 - Legen von komprimierenden Uterus-nähten (z. B. Lynch-Naht und Modifikationen).
 - Ballontamponade, Embolisation oder Ligatur der A. uterinae und/oder distale Ligatur der Aa. iliacae internae.
 - Bei präoperativ bekannter Placenta increta Belassen der Plazenta in situ mit oder ohne anschließende Methotrexattherapie.
 - Engmaschige postpartale Kontrollen bis zum Verschwinden der Plazenta.
 - Eventuell im Verlauf doch noch Hysterektomie.
- Chirurgisch: Hysterektomie.

38.2.13 Inversio uteri

■ Inversio uteri

Unter Inversio uteri versteht man die Umstülpung des Uterus in die Scheide (inkomplett) bzw. weiter (komplett), besonders bei Zug an der Nabelschnur bei nicht kontrahiertem Uterus. Dieser dramatische geburtshilfliche Notfall tritt zwischen 1:5.000 und 1:20.000 Geburten auf.

■ Ursachen

Die Ursache eine Inversio uteri ist nahezu immer ein eine äußere Druckeinwirkung in Verbindung mit der Bauchpresse, sei es durch Zug an der Nabelschnur, sei es durch Fundusdruck. Begünstigend wirken konstitutionelle Faktoren wie Bindegewebsschwäche, leptosomer Habitus und Uterushypoplasie.

■ Diagnostik

Eine vollständige Inversio ist offensichtlich, während ein inkomplett invertierter Uterus als diffuse blutige Masse in der Scheide sichtbar ist. Das Geschehen ist sehr schmerzhaft und führt in Kombination mit dem Blutverlust rasch zum Schock.

Die komplette Uterusinversion ist schwer übersehbar, während bei der inkompletten Uterusinversion nur eine diffuse blutige Masse in der Vagina sichtbar wird.

■ Therapie

➤ Die Therapie besteht in einer möglichst raschen und vollständigen Reposition in Narkose.

Falls noch haftend, wird zuerst die Plazenta gelöst, dann wird der umgestülpte Uterus mit einer Hand komprimiert und zurückgeschoben, wobei die Überwindung des zervikalen Schnürrings am schwierigsten ist. Zur Reposition wird die glatte Muskulatur des Uterus mit β -Sympathomimetika, Nitroglyzerin, Inhalationsnarkose oder

Magnesium relaxiert. Nach erfolgreicher Reposition erfolgt die Tonisierung mit Sulproston (Nalador).

Wenn die vaginale Reposition nicht gelingt, wird der Uterus über eine Laparotomie in seine normale Lage gebracht (Reposition über die Laparotomie mit gleichzeitigem Hochdrücken von vaginal her). Gelingt dies nicht, erfolgt notfalls die Spaltung des Inversionsrings zur Reposition des Uterus.

Literatur

-
- ACOG Committee on Obstetric Practice (2002) Opinion No. 266: Placenta accreta. *Obstet Gynaecol* 99:168–170
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gill-straß LC III, Wenstrom KD (2005) *Williams obstetrics*, 22. Aufl. McGraw-Hill, New York
- Distler W, Riehn A (2006) *Notfälle in Gynäkologie und Geburtshilfe*, 2. Aufl. Springer, Berlin
- Flesche CW (1997) Wiederbelebung und Notfallmedizin – Was muß der Gynäkologe in Klinik und Praxis wissen? *Gynäkologe* 30:812–820
- Magpie Trial Collaborative Group (2002) Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 359:1877–1890
- National High Blood Pressure Education Program (1990) Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 163:1689–1712
- Usta IM, Hobioka EM, Abu Musa AA, Nassar AH (2005) Placenta praevia-accreta: risk factors and compl. *Am J Obstet Gynaecol* 183:1046–1049
- Wacker J, Werner P, Schulz M, Henschel B, Bastert G (1999) Aktuelle Aspekte in der antihypertensiven Therapie bei Schwangeren mit Präeklampsie. *Zentralbl Gynäkol* 121:631–636
- Wacker J, Mammadou DB, Bastert G (2005) *Obstetrics unplugged*, 2. Aufl. Printhouse, Heidelberg
- Wacker J, Wagner BK, Briesse V et al (2006) Antihypertensive therapy in patients with pre-eclampsia: a prospective randomised multicenter study comparing dihydralazine with urapidil. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 127:160–165

Arzneimittel und ihre Dosierung bei gynäkologischen Notfallsituationen

Alexey Zaichik

- 39.1 Notfalltokolyse – 522
- 39.2 Abort mit starker Blutung/septischer Abort – 522
- 39.3 Subpartale Antibiotikaphylaxe der Neugeborenensepsis – frühe Form – durch Streptokokken B – 523
- 39.4 Postpartale atonische Nachblutung – 523
- 39.5 Therapie der gestörten Hämostase durch starken Blutverlust – 523
- 39.6 Präeklampsie, eklamptischer Anfall – 523
- Literatur – 526

39.1 Notfalltokolyse

Medikamentöse Therapie, Arzneimittel und Dosierung sind in ■ Tab. 39.1 dargestellt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe – DGGG 2006).

39.2 Abort mit starker Blutung/ septischer Abort

Medikamentöse Therapie, Arzneimittel und Dosierung sind in ■ Tab. 39.2 dargestellt (Distler und Riehn 2012).

■ Tab. 39.1 Notfalltokolyse: Medikamentöse Therapie, Arzneimittel und Dosierung

Indikationen	Arzneimittel und Handelsnamen (Beispiele)	Dosierung und Hinweise
Notfalltokolyse	Fenoterol (Partusisten® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Amp. 10 ml enthält 0,5 mg Fenoterol-HBr)	Intravenös über Perfusor/Infusomat: – Beginn: 2 µg/min – Steigerung um 0,8 µg alle 20 min (lt. Fachinfo maximal 3 µg/min, max. Tagesdosis 4,32mg) Perfusor-Bolustokolyse: – Beginn: 3–5 µg alle 3 min
	Atosiban (Tractocile® 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung, Tractocile® 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) + Generika	Intravenös über Perfusor/Infusomat: – 6,75 mg über 1 min (Bolus) – danach: 18,00 mg/h über 3 h = 300 µg/min – danach: 6,00 mg/h über 15–45 h = 100 µg/min

■ Tab. 39.2 Abort mit starker Blutung/septischer Abort: Medikamentöse Therapie, Arzneimittel und Dosierung

Indikationen	Arzneimittel und Handelsnamen (Beispiele)	Dosierung und Hinweise
Uterotonika	Oxytocin 3 IE, 5 IE oder 10IE (Oxytocin-Generika)	3–6 IE i.v. oder i. m.
	Oder Methylergometrin (Methergin®) + Generika	0,2 mg i. m. oder 0,1 mg i.v.
Bei starker Blutung	Sulproston (Nalador® 500)	1 Amp. = 500 µg in 500 ml 1,7 bis maximal 8,3 µg/min (1 Amp./500 ml; 1,7–8,3 ml/min) Maximale Gesamtdosis: 1500 µg Nalador® – 500 µg über 24 h
Bei septischem Abort Antibiotikatherapie zunächst mit breitem Spektrum plus Anaerobierwirksamkeit, dann nach Antibiogramm	z. B. Cefotaxim plus Metronidazol	3 × 2 g/24 h 2 × 500 mg/24 h
Anti-D-Prophylaxe bei rh-negativen Frauen	Humanes anti-D-Immunglobulin (Rhophylac®, Rhesonativ®)	1 Dosis

39.3 Subpartale Antibiotikaprophylaxe der Neugeborenensepsis – frühe Form – durch Streptokokken B

Arzneimittel und Dosierung sind in ■ Tab. 39.3 dargestellt (Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin – GNPI, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe – DGGG, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie – DGPI, Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin – DGPM 2016).

39.4 Postpartale atonische Nachblutung

Medikamentöse Therapie, Arzneimittel und Dosierung zeigt ■ Tab. 39.4 (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe – DGGG 2016). (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe – DGGG 2008).

39.5 Therapie der gestörten Hämostase durch starken Blutverlust

Medikamentöse Therapie, Arzneimittel und Dosierung sind in ■ Tab. 39.5 dargestellt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe DGGG 2016, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe – DGGG 2008).

Während der Blutung darf kein Heparin gegeben werden, da dies die Blutung verstärken würde. Die Hämostaseparameter sollten mindestens alle 4 h überprüft werden, in der akuten Phase häufiger (ca. alle 30 min).

39.6 Präeklampsie, eklamptischer Anfall

Die medikamentöse Akuttherapie, Arzneimittel und Dosierung zeigt ■ Tab. 39.6 (Arbeitsgemeinschaft Schwangerschaftshochdruck/Gestose der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe – DGGG 2013).

■ Tab. 39.3 Subpartale Antibiotikaprophylaxe der Neugeborenensepsis: Arzneimittel und Dosierung

Indikationen	Arzneimittel und Handelsnamen (Beispiele)	Dosierung und Hinweise
Subpartale Antibiotikaprophylaxe der Schwangeren mit Wehenbeginn bzw. nach Blasensprung; Beginn mindestens 4 h vor der Geburt	Mittel der Wahl: Penicillin G , Synonym: Benzylpenicillin (z. B. Penicillin G Infectopharm®)	i.v. einmalig 5 Mio. IE, anschließend 2,5 Mio. IE. alle 4 h bis zur Entbindung
	Alternativ: Ampicillin Bei Penicillin-Allergie: Cefazolin	Alternativen: z. B. – Ampicillin i.v. einmalig 2 g, anschließend 1 g alle 4 h – Cefazolin 2 g i.v. einmalig, anschließend 1 g alle 8 h (über 30 min)
	Bei Penicillin- und Cephazolin-Allergie: Clindamycin (Sobelin®, Clindamycin Generika)	Clindamycin 900 mg i.v. alle 8 h, jeweils bis zur Entbindung

Tab. 39.4 Postpartale atonische Nachblutung: Medikamentöse Therapie, Arzneimittel und Dosierung

Indikationen	Arzneimittel und Handelsnamen (Beispiele)	Dosierung und Hinweise
Prävention (Vermeiden einer postpartalen Nachblutung)	Oxytocin 3 IE, 5 IE oder 10 IE (Oxytocin-Generika)	Dosierung im Rahmen einer aktiven Leitung der Nachgeburtsperiode
	Alternativ Methylergometrin (Methergin [®] , Generika)	
	Sulproston (Nalador [®])	Bereithalten, nicht in Kombination mit Oxytocin anwenden
Therapie (Stoppen einer pathologischen Postpartalblutung)	Oxytocin (Oxytocin-Generika)	5–10 IE i. m. oder 5–6 IE langsam i. v. unverdünnt, davon 3 IE als Bolus langsam i. v., evtl. danach 3 IE fraktioniert plus evtl. wirkungsabhängig dann 10–40 IE in 500–1000 ml in Ringerlaktatlösung als Dauertropfinfusion (125 ml/h)
	Methylergometrin (Methergin [®]) + Generika	0,2 mg i. m oder 0,1 mg i. v.
Therapie (Stoppen einer pathologischen Postpartalblutung) bei Versagen von Oxytocin bzw. Methylergometrin	Sulproston (Nalador [®] -500 Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Amp. enthält 500 µg Sulproston)	1 Amp. = 500 µg in 500 ml 1,7 bis maximal 8,3 µg/min (1 Amp./500 ml; 1,7–8,3 ml/min; Erhaltungsdosis: 1,7 ml/min) Maximale Gesamtdosis: 1500 µg Nalador [®] – 500 µg über 24 h

Tab. 39.5 Gestörte Hämostase durch starken Blutverlust: Medikamentöse Therapie, Arzneimittel und Dosierung

Indikationen	Arzneimittel und Handelsnamen (Beispiele)	Dosierung und Hinweise
Schwere postpartale Blutungen, Prävention eines Volumenmangelschocks, Verlustkoagulopathie ab einem Blutverlust von 1,5 l, Verdünnungs-koagulopathie	Elektrolytlösung (Jonosteril [®] , Tutofusin [®] , Sterofundin [®] , Ringeracetat [®])	1 ml Blutverlust durch 3 ml kristalline Lösung ersetzen Vorgewärmte Lösungen verwenden
	Hydroxyethylstärke (Vuluven [®] , Volulyte [®])	Vorgewärmte Lösungen verwenden
	Gefrorenes Frischplasma (FFP); enthält auch Gerinnungsfaktoren)	20 (eher 30) ml/kgKG
	Erythrozytenkonzentrat ; im Notfall ohne Kreuzprobe: Blutgruppe 0 Rh neg.	Bei Blutverlusten ≥ 20 % des Gesamtblutvolumens Hämostaseologisches Ziel: Hb 7–9 g/dl (4,3–5,5 mmol/l)

(Fortsetzung)

■ Tab. 39.5 (Fortsetzung)

Indikationen	Arzneimittel und Handelsnamen (Beispiele)	Dosierung und Hinweise
Bei Thrombozytopenie < 50.000/μl	Thrombozytenkonzentrat	Nach ca. 2,5-fachem Ersatz des Blutvolumens Ziel: 100.000/μl
Metabolische Azidose, Korrektur mit Basen und Ca ²⁺	Natriumhydrogencarbonat, Kalziumgluconat	Nach Bedarf pH-Wert ≥ 7,2 Ionisierte Ca-Konzentration > 0,9 mmol/l
Bei nicht ausreichender Wirkung oder Mangel von Gefrierplasma und nur, wenn eine pathologisch gesteigerte Gerinnungsaktivierung nicht mehr fortbesteht	Fibrinogenkonzentrat (Fibryga®, Hämocompletan® P)	Substitution mit 2–4 g (30–60 mg/kg KG) Zielkonzentration: mindestens 2,0 g/l
Vor der Fibrinogengabe sollte ein Antifibrinolytikum gegeben werden und bei nachgewiesener Hyperfibrinolyse	Tranexamsäure (Cyklokapron® 500 mg/5 ml, 1000 mg/10 ml Amp.)	1–2 g (15–30 mg/kg KG)
Wenn INR nicht mehr mit Gefrierplasma korrigiert werden kann	PPSB-Konzentrate (Beriplex®, Octaplex®)	Initial 1000–2500 IE (25 IE/kg KG) Cave: mögliches thrombogenes Risiko
AT-III-Aktivität einstellen auf 80 %	Antithrombin III (Atenativ, Kybernin P®, AT III NF®)	Während Blutung kein ATIII, ggf nach PPSB-Gabe und Blutungsende erwägen Initial 1500 IE, anschließend 750 IE in 8- bis 24-stündigen Abständen. Zur Ermittlung der exakten Dosis, Kontrolle des Antithrombin-III-Plasmaspiegels erforderlich.
Bei Versagen der konventionellen Maßnahmen evtl. zur Vermeidung einer Hysterektomie Indikationsstellung zusammen mit Intensivmedizinern/Anästhesisten und evtl. Hämostaseologen	Ultima Ratio: rekombinanter Faktor VIIa (Novo Seven®) „off-label use“!	Initialdosis: 90 μg/kg KG
Kein Heparin während der Blutung (→ da Blutungsverstärkung) Hämostaseparameter mindestens alle 4 h überprüfen, in der akuten Phase häufiger (ca. alle 30 min)		
PPSB = Prothrombin (Gerinnungsfaktor II), Proconvertin (Gerinnungsfaktor VII), Stuart-Prower-Faktor (Gerinnungsfaktor X), Antihämophiler Faktor B (Gerinnungsfaktor IX) AT III = Antithrombin III		

Tab. 39.6 Präeklampsie/eklaptischer Anfall: Medikamentöse Akuttherapie, Arzneimittel und Dosierung

Indikationen	Arzneimittel und Handelsnamen (Beispiele)	Dosierung und Hinweise
Hypertonie	Urapidil (Ebrantil® i.v. 25 mg/i.v. 50 mg Injektionslösung, Generika) z. zt. noch „off-label use“	Initial 6,25 mg i.v. als Bolus über 2 min, danach 3–24 mg/h über Perfusor Wirkungseintritt: nach 5 min Wirkdauer: mehrere h
	Oder Nifedipin Nifedipin AL® 5 mg „off-label use“!	Initial 5 mg oral, evtl. Wiederholung nach 20 min Wirkungseintritt: nach 3–5 min Wirkdauer: 4–6 h
	Alternativ: Dihydralazin (Nepresol® Inject Trocken-substanz + Lösungsmittel, 1 Amp. enthält 25 mg Dihydralazinmesilat)	5 mg i.v. alle 20 min oder 5 mg i.v. als Bolus und anschließend 2–20 mg/h über Perfusor
Antikonvulsive Therapie	Magnesiumsulfat Mg 10 % Inresa® 10 ml Injektionslösungskonzentrat	4–6 g i.v. über 15–20 min Erhaltungsdosis 1 g/h bis 24–48 h post partum
Lungenödem/Herzinsuffizienz	Furosemid (Lasix® 20 mg Injektionslösung, Furosemid-Generika)	10–20 mg i.v., ggf. Wiederholung mit erhöhter Dosis Zuvor 500 ml Volumentherapie

Literatur

Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel
[► www.fachinfo.de]

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (2016) Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie

Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin – GNPI, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe – DGGG, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie – DGPI, Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin – DGPM (2016) Prophylaxe der Neugeborenssepsis – frühe Form – durch Streptokokken der Gruppe B. AWMF-Leitlinie Nr. 24/020

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe – DGGG (2006) Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt. AWMF-Leitlinie Nr. 15/025

Arbeitsgemeinschaft Schwangerschaftshochdruck/Gestose der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe – DGGG (2013) Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. AWMF-Leitlinie Nr. 015/018

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe – DGGG (2008) Anwendung von Prostaglandinen in Geburtshilfe und Gynäkologie. AWMF-Leitlinie Nr. 15/031

Distler W, Riehn A (2012) Notfälle in Gynäkologie und Geburtshilfe, 3. Aufl. Springer, Berlin

Serviceteil

Stichwortverzeichnis – 529

Stichwortverzeichnis

A

Aberration, embryonale chromosomale 88

Abort

- Definition 88
- habitueller
 - Spätabort, *siehe* auch Frühgeburt(lichkeit) 181
- Infektionen 91
- Notfallmedikamente 522
- Notfalltherapie 511
- spetischer 522

Abrasio, fraktionierte 460

Acyclovir 74

Adenocarcinoma in situ der Endometrium (AIS) 380

Adenomyosis uteri 280

Adhäsion bei chronischem Unterbauchschmerz 259

Adhäsion bei chronischem Unterbauchschmerz 255

Adipositas 53

- Diabetes mellitus 150
- Gewichtsentwicklung in der Schwangerschaft 153
- Schulterdystokie 194

Adnektomie

- Ovarialkarzinom 444

Adnexektomie 472

Adnexitis 290, 505

- tuberkulöse 293

Adnextumor 269

- Stieldrehung 505

Akupunktur, Akupressur in der onkologischen Gynäkologie 492, 495

Algorithmus, klinischer 30

Alkohol Syndrom, fetales (FAS) 58

Allograft, fetoplazentares 92

Alpha-Mikroglobulin-1, plazentares (pAMG-1) 171

Amnioninfektionssyndrom 96, 185, 514

- Auswirkungen 186
- evidenzbasierte Empfehlungen 188
- Therapie 178

Amnioskopie 54

Anämie 48

Anfall, eklamptischer 513

- HELLP-Syndrom 141
- Magnesium 126
- Notfallmedikamente 523

- Prävention 130

Anovulation 302

Anthrazyklin 404, 407, 416

Anti-Müller-Hormon 349

Anti-Phospholipid-Syndrom (APS) 90, 92, 96

Antibiotika

- Frühgeburt (Verhinderung) 178
- intrapartale 179

Antibiotikaphylaxe, subpartale 523

Antidiabetika 154

Antiemetikum 112

Antikonvulsiva 130

Antikörper, antinukleäre (ANA) 92

Antikörperkonzentration 66

Arbeitsgemeinschaft für medizinische Fachgesellschaften (AWMF) 28

Armlösung nach Müller 207

Aromatasehemmer 409, 416

Arzt-Patientinnen-Beziehung 252

Asphyxie, intrauterine fetale 516

Atosiban 174

Atrophie, urogenitale 352

Ausfluss s. Fluor

Austreibungsphase 240

Autoimmunerkrankung 92

Aviditätstest 66

Axilladissektion 400

B

Bakteriurie

- asymptomatische 334, 335
- in der Schwangerschaft 337
- signifikante 337

Bartholin-Drüsenabszess 506

Beckenanatomie 315

Beckenboden

- Diagnostik 309
- Training 313

Beckenendlage 202

- Diagnostik 202
- evidenzbasierte Empfehlungen 208
- Geburtsmechanismus 203
- Management 203
- Sectio 220
- Varianten 202

Behandlungsalternative 18

Belastungsinkontinenz 308, 310, 313

Beta-Symphathomimetikum 175

Bevacizumab 433, 474

Biometrie

- Beckenendlage 203
- Schulterdystokie 194

Bishop-Score 169

Bisphosphonat 415, 416, 431

Blase, überaktive 308, 310, 354

Blasenentzündung 334

Blasensprung, vorzeitiger 168, 177, 178, 182

Blutdruckmessung 46

Blutgruppe 56

Blutung

- postpartale 244
- vaginale
 - atonische Nachblutung 516, 523
 - Frühgeburt 168
 - Karzinomblutung 507
 - Kohabitationsverletzung 508
 - starker postpartaler Blutverlust 523
 - vorzeitige Plazentalösung 513

Blutzuckerselbstkontrolle 153

Borderlinetumor des Ovars 440

- Diagnostik/Klinik 441

- Klassifikation 440

- Nachsorge 447

- Prognose 449

- Rezidiv 447

- Therapie 442

Bracht-Handgriff 207

Brustkrebs s. auch Mammakarzinom

- Früherkennung 364, 371

Bulky Disease 484

C

Calvert-Formel 445

Carboplatin 445

Carcinoma in situ

- duktales der Mamma 389, 395
- lobuläres der Mamma 389

Cerclage 180

Cervix uteri

- HPV-Infektion 381
- Kolposkopie 379
- Zytologie 377

Cetuximab 433

Chlamydia trachomatis 48, 293, 325, 330

Chlamydien-Screening 48

Chorioamnionitis 185

Chorionkarzinom 451

Chorioretinitis 69
 Chromopertubation 278, 300
 Clomifen 303
 Clostridium difficile 341
 Colpitis maculata 324
 Corpus-luteum-Insuffizienz 348
 Corpus-luteum-Zyste 284
 CTG-Kontrolle 54
 Cytomegalievirus (CMV) 71
 – Behandlung des Neugeborenen 73
 – Diagnostik 71
 – postnatale 71
 – pränatale 71
 – Klinik 72
 – perinatale Infektion 71
 – Prävention 73
 – Praxis 72
 – Therapie 72

D

Danazol 279
 Datenvalidierung 13
 Dawn-Phänomen 154
 Delphi-Methode 32
 Deszensus 315
 – Harninkontinenz 309
 Deutsches Mammografie-Screening-Programm 367, 369
 Diabetes mellitus 52, 149, 336
 – Auswirkungen 154
 – evidenzbasierte Empfehlungen 159
 – maturity-onset diabetes of the young (MODY) 150
 – Morbidität, fetale 152
 – Nachsorge 157
 – peripartaler 156
 – Prävention 157
 – Schulterdystokie 195
 – schwangerschaftsassoziierter 149
 – Therapie 152
 Diagnosis Related Groups (DRGs) 5
 Diagnostik, pränatale 66
 Diazepam 131
 Dihydralazin 128
 DIN ISO 9001 13
 Diphenylhydantoin 131
 Disease-Management-Programm 5
 Diuretika 130
 Docetaxel 446
 Dokumentationsqualität 12
 Dottersacktumor 451
 Douglas-Dehnungsschmerz 276
 Dranginkontinenz 308, 310

Dydrogesteron 349
 Dysgerminom 451
 Dysmenorrhö 276, 278, 296
 Dyspareunie 353
 Dysplasie 380
 – zervikale 376
 Dystokie, zephale 228

E

Early-onset-Präeklampsie 47
 Eklampsie 118
 – HELLP-Syndrom 138
 Ektozervix 377
 Empfehlungsgrad 33
 Endometriose 276, 303
 – chronischer Unterbauchschmerz 255, 261
 – Diagnostik 276
 – infiltrierende 280
 – peritoneale 280
 – Therapie 259, 260, 279
 – und Fertilität 301
 – und Sterilität 281
 Endometrioseimplantat 276
 Endometritis 290
 – chronische 91
 Endometrium
 – Ablation 270
 – Hyperplasie 459, 460
 – Karzinosarkom 456
 Endometriumkarzinom 357, 456
 – Diagnostik 459
 – dualistisches Modell 456
 – evidenzbasierte Empfehlungen 463
 – Früherkennung 457
 – Hysteroskopie 459
 – Lokalrezidiv 462
 – Nachsorge 462
 – onkologische Komplementärmedizin 496
 – Prävention 457
 – Risikofaktoren 457
 – Therapie 460
 – Hysterektomie 460
 – Strahlentherapie 461
 – Systemtherapie 462
 Enterozele 316
 Entscheidungsfindung, evidenzbasierte 19
 Entscheidungshilfe 20
 Entwicklung des Kopfes nach Veit-Smellie 209
 EPH-Gestose 47
 Episiotomie bei Schulterdystokie 196

Ernährung bei Präeklampsie 133
 Erstvorsorge in der Schwangerschaft 44
 Erythema infectiosum 76
 Erythrozytenkonzentrate 247
 Escherichia coli 336
 Eumenorrhö 296

Evidenz
 – externe 18
 – Klassifikation 33
 – Qualität 34
 Exemestan 410
 Expertenbriefe 38
 Extrauterin gravidität
 – Definition 104
 – Diagnostik 104
 – Klassifikation 104
 – Notfalltherapie 512
 – Therapie 106

F

Faktenbox 20
 – illustrierte 22
 – Nutzen und Schaden 22
 Faktor, prädiktiver (Definition) 422
 Famciclovir 74
 Fehlbildung
 – kindliche
 – Beckenendlage 202
 – Geburtsmodus 205
 – maternale
 – Geburtsmodus 202
 – Sectio caesarea 205
 – uterine 91
 Fehlgeburt 88
 Fenoterol 175
 Fetal Distress Syndrome 516
 Fetometrie 50
 Fibronektin, fetales 170
 Fluor 320
 Follikel-Count, antraler 297, 349
 Folsäuresupplementierung, perikonzeptionelle 57
 Forensik der Schulterdystokie 198
 Forzepsextraktion 235, 239
 Frozen Pelvis 278
 Fruchtwasser
 – Amnioninfektionssyndrom (AIS) 185
 – Sectio 217, 221
 Fruchtwasserinfektion 185
 Früherkennung des Mammakarzinoms 364, 399
 Frühgeburt 165
 – Beckenendlage 202

Stichwortverzeichnis

- Definition 165
- Diagnostik 167
- evidenzbasierte Empfehlungen 188
- Klassifikation 165
- Lungenreife 177
- maternales Alter 166
- rezidivierende 167
- Therapie 172
- Ursachen 166
- vorzeitiger Blasensprung 182
- Frühgeburtskrankheit s. Frühgeburt
- Fußlage 202

G

- Gastroschisis 205
- Geburtsgewicht, Schulterdystokie 194
- Geburtsmechanismus bei Beckenendlage 203
- Geburtsmodus
 - Beckenendlage 205
 - Schulterdystokie 195
 - Sectio caesarea s. dort
 - vaginale Geburt s. Geburt
 - vaginal-operative Geburt s. Geburt
 - Vergleich vaginal-operative Geburt/Sectio caesarea 240
- Geburtsverletzung 246
- Geburt
 - vaginale
 - Beckenendlage 206
 - vaginal-operative 206, 234
 - Beckenendlage 209
 - Forzepsextraktion 235, 239
 - Vakuumextraktion 237, 239
- Gefitinib 433
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 10
- Genexpressionsassay 394
- Genitalinfektion, sexuell übertragbare (STI) 291
- Genitaltrauma 507
- Genitaltuberkulose 293
- Gerinnung, disseminierte intravasale (DIG) 247
- Gesichtslage 203
- Gestagene 359
- Gestationsalterbestimmung 45
- Gestationsdiabetes 51
 - Auswirkungen 150, 154
 - Definition 149
 - evidenzbasierte Empfehlungen 159
 - Mutterschafts-Richtlinie 29

- Nachsorge 157
- Pathophysiologie 150
- peripartaler 156
- Schulterdystokie 195
- Therapie 152
- Gestationshypertonie s. auch Hypertonie, schwangerschaftsassozierte 117
- Gesundheitsinformationen 19
- Gesundheitskompetenz 20
- Gesundheitsprofessionen 19
- Gesundheitsstatistik 19
- Gesundheitsversorgung
 - evidenzbasierte
 - Empfehlungsgrad 33
 - Leitlinie 28, 32
 - mütterliche 44
- Glukokortikoid 178
- Glukosetoleranz, gestörte (Mutterschafts-Richtlinie) 29
- Glukosetoleranztest, oraler (OGTT) 151
- Gonadoblastom 451
- Gonadotropin 303
- Gonokokken 291, 324
- Gonorrhö 322, 331
- GRADE-System 34
- Granulosazelltumor 449
- Grundversorgung, psychosomatische 257
 - psychische/psychologische Aspekte 252, 257
- Gruppenprozess, nominaler 32
- Gynandroblastom 449

H

- Halsted-Mastektomie 396
- Hämatokrit in der Schwangerschaft 120
- Hämoglobin 47
 - in der Schwangerschaft 120
- Hämorrhagie, postpartale (PPH) 244
 - Prävention 244
 - Risikofaktoren 244
 - Ursachen 245
- Hämostasestörung
 - Hyperemesis gravidarum 111
 - Notfallmedikamente 523
- Haptoglobin 140
- Harninkontinenz 308, 354
 - Diagnostik 308
 - Formen 308
 - Therapie 310
- Harnwegsinfekt 47, 334
 - Antibiotika 341
 - antibiotische Langzeitprävention 343
 - Diabetes mellitus 150
 - Diagnostik 335, 337
 - Ernährung 342
 - Erregerspektrum 336
 - Geschlechtsverkehr 342
 - Hygieneverhalten 343
 - in der Schwangerschaft 337
 - Antibiotika 344
 - komplizierter 334
 - Miktionsverhalten 343
 - nichtantibiotische Behandlung 343
 - nosokomialer 337
 - rezidivierender 342, 354
 - Therapie 340
 - unkomplizierter 334
 - Unterkühlung 342
 - Urinkultur 339
- HBsAg-Screening 57
- Health Literacy 20
- HELLP-Syndrom 118, 514
 - Definition 138
 - Diagnostik 139
 - geburtshilfliches Vorgehen 143
 - Klassifikation 141
 - Pathophysiologie 138
 - Therapie 141
- Heparin 95
- Hepatitis-B-Infektion 78
 - Diagnostik 78
 - postnatale 78
 - Klinik 78
 - Prophylaxe 78
 - Therapie 78
- Hepatitis-C-Infektion 78
 - Diagnostik
 - perinatale 79
 - postnatale 79
 - Klinik 79
 - Prophylaxe 79
 - Therapie 79
- Herceptin 415
- Herpes-simplex-Infektion 74
 - Klinik 74
 - postnatale Diagnostik 74
 - Prophylaxe 74
 - Therapie 74
- Herzkrankheit, koronare in der Menopause 354
- HIV-Infektion 56, 79
 - Diagnostik 80
 - postnatale 80
 - pränatale 80
 - Klinik 80
 - Muttermilch 82

- neonatale antiretrovirale Prophylaxe 81
- HLA-Sharing 93
- Höhenstand 234
- Holzuterus 513
- Hormon, follikelstimulierendes (FSH) 349
- Hormonersatztherapie 349
 - Endometriumkarzinomrisiko 357
 - Ovarialkarzinomrisiko 358
 - Risiko für kolorektale Karzinome 358
 - Therapieregime 358
- Hörstörung 72
- Humanes-Papillom-Virus-(HPV-) Infektion 380
- Hydrops fetalis 77
- Hyperandrogenämie 296
- Hyperemesis gravidarum 110
 - Definition 110
 - Diagnostik 110
 - psychische/psychologische Aspekte 112
 - Therapie 111
- Hyperimmunglobulin 73
- Hypermenorrhö 270
- Hyperprolaktinämie 296
- Hyperstimulationssyndrom, ovarielles 508
- Hyperthermie 424
- Hyperthyreose 95
- Hypertonie 46
 - chronische 118
- schwangerschaftsassozierte 117, 526
 - Definition 117
 - Diabetes mellitus 150
 - diabetische Nephropathie 155
 - Diagnostik 119
 - evidenzbasierte Empfehlungen 132
 - geburtshilfliches Vorgehen 124, 125
 - HELLP-Syndrom 138
 - Therapie 122, 126, 143
 - Zieldruck 125, 141
- Hypoglykämie
 - maternale 156
 - Neugeborenes 156
- Hypothyreose 49
- Hysterektomie 270, 471
 - chronischer Unterbauchschmerz 260
 - Ovarialkarzinom 444
- Hystero-Kontrast-Sonographie 300
- Hysterosalpingografie 300
- Hysteroskopie 460

- chronischer Unterbauchschmerz 256
- Endometriose 278
- Myom 269

I

IgM-Antikörper 65

Imiquimod 479

Impfungen und Schwangerschaft 58

Indometacin 175

Infektion

- Adnexitis 505
- Amnioninfektionssyndrom 185, 514
- Antibiotika, zur Verhinderung einer Frühgeburt 178
- bakterielle Vaginose 178
- Bartholin-Drüsenabszess 506
- Frühgeburt 167, 178
- Labienabszess 506
- Neugeborenensepsis 523
- Pelveoperitonitis 505
- Streptokokken Gruppe B 179
- subpartale Antibiotikaprophylaxe 523
- vaginale 48
- viral-parasitäre 65
- vorzeitiger Blasensprung 182

Informationen, evidenzbasierte 18

Inkontinenz, Harn 308

Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) 10

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) 20

Insulin-like Growth Factor-binding Protein-1 (IGFBP-1) 171

Insulin, Schwangerschaft 150

Insulinsubstitution 153

Interventionsgruppe 22

Inversio uteri 518

ISO 9001 13

Isoflavon 492

J

Jod-Supplementierung 58

Johanniskraut 494

K

Kalziumantagonist 174

Kartagener-Syndrom 300

Karzinom, kolorektales 358

Keimstrangtumor 449

Keimzelltumor 451

Koagulopathie 247

Kohabitationsverletzung 508

Kolpitis, atrophische 323, 331

- Therapie 326

Kolposkop 320

Kolposkopie 378

Kolposuspension 314

Komplementärmedizin, onkologische 490

- Endometriumkarzinom 496
- evidenzbasierte Empfehlungen 498
- Mammakarzinom 492
- Ovarialkarzinom 495
- unerwünschte Wirkungen 497
- Verfahren 491

Konsensuskonferenz 32

Kortikosteroid 178

Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) 10

Krankenhausplanung, qualitätsorientierte 10

Krankenhausstrukturgesetz (KHSG) 10

Krukenberg-Tumor 453

L

Labienabszess 506

Labienatrophie 353

Laktobazillen 320

Landesgeschäftsstellen für Qualitätssicherung (LQS) 12

Laparoskopie 252

- diagnostische bei chronischem Unterbauchschmerz 255

Lapatinib 415, 433

Lebensfähigkeit (Gestationsalter) 177, 183

Leitlinie 5, 28

- Aktualisierung 9
- Anwendbarkeit 9
- Arbeitsgemeinschaft für medizinische Fachgesellschaften (AWMF) 28
- Definition 28
- DGGG-Leitlinien 34
- Empfehlungsgrad 33
- Entstehung 7
- Entwicklungsstufen 28
- Erstellung 8
- Evaluation 35
- Evidenz 32
- Gütekriterien 36

- gynäkologische (Übersicht) 37
 - Implementierung 34
 - Leitlinienentwicklung 30
 - S1-Leitlinien 6
 - S2-Leitlinien 6
 - S3-Leitlinien 6
 - Veröffentlichung 8
 - Leitlinienempfehlung 8
 - Leitlinienkommission 31
 - Leopold-Handgriff 202
 - Letrozol 410
 - Levonorgestrel, intrauterines 279
 - Leydig-Zell-Tumor 450
 - Lignan 492
 - Literaturrecherche 7
 - Leitlinienentwicklung 32
 - Low-dose-Gonadotropin 304
 - Lungenreifeinduktion 177, 183
 - Lutealphasen-Insuffizienz 90
 - Lymphadenektomie, pelvine 471
 - Lymphonodektomie 461
 - inguinofemorale 481, 483
 - Lynch-Syndrom 457
- M**
- Makroangiopathie, diabetische 156
 - Makrosomie bei Diabetes mellitus 150
 - Malignom
 - Adnextumor, Stieldrehung 505
 - Ernährung 491
 - Karzinomblutung 507
 - Mammakarzinom, Früherkennung 364
 - onkologische Komplementärmedizin 490
 - Ovar 440
 - Mamille
 - Morbus Paget 389
 - Rekonstruktion nach Mammachirurgie 399
 - Mammakarzinom 357, 364, 386
 - Adipositas 493
 - axilläres Staging 399
 - Biopsie 367, 369
 - Bisphosphonat 415
 - brusterhaltende Therapie (BET) 397
 - Tumorrezidiv 423
 - Chemotherapie, postoperative 406
 - chirurgische Therapie 396
 - Diagnostik 365, 386
 - Magnetresonanztomografie 389
 - duktale intraepitheliale Neoplasie (DIN) 396
 - duktales Carcinoma in situ (DCIS) 395
 - Empfehlungen, evidenzbasierte 372, 416
 - Fernmetastasen 422
 - Früherkennung 364, 371, 399
 - genetisches Risiko 371
 - Genexpressionsmarker 394
 - HER2-neu-positives 416
 - HER2-positives 392, 394, 405, 426, 429, 433
 - Hormonrezeptorstatus 392, 394, 405, 426, 429, 433
 - Klassifikation 389
 - kontralaterales 424
 - Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung 33, 35
 - lokoregionäres Rezidiv 423
 - Mammografie 366
 - Mastektomie 396
 - metastasiertes 390, 404, 414, 415, 422, 425
 - Diagnostik 425
 - endokrine Therapie 427
 - evidenzbasierte Empfehlungen 426, 434
 - Therapie 426
 - zytostatische Therapie 427
 - Nachsorge 425
 - onkologische Komplementärmedizin 491, 492
 - onkoplastische Rekonstruktion 398
 - Pathophysiologie 404
 - Prognose 391, 392, 405, 422
 - Grading 393
 - Östrogen-/Progesteronrezeptor 393
 - Rezidiv 405, 422
 - brusterhaltende Therapie (BET) 424
 - evidenzbasierte Empfehlungen 423, 434
 - Früherkennung 425
 - Rezidivrisiko/-prävention 422
 - Sterberate 399
 - Sterblichkeit 364
 - Symptome 365
 - Tastuntersuchung 386
 - Therapie, adjuvante 404, 405
 - Therapie, antiendokrine 409
 - Therapie, hormonablative 412
 - Tumorbilogie 393, 424, 433
 - Überdiagnose 368
 - Verringerung der Sterberate durch Screening 399
 - Vitamin D 493
 - zirkulierende Tumorzellen 394
 - Mammasonografie 388
 - Mammografie 366, 370
 - Deutsches Mammografie-Screening-Programm 367, 369
 - Doppelbefundung 368
 - Europäische Screeningleitlinien 367
 - evidenzbasierte Empfehlungen 372
 - In-situ-Karzinom 395
 - MR-Mammografie 371
 - Nachsorge 425
 - Verringerung der Sterberate durch Screening 399
 - Manualhilfe (bei Beckenendlage) 207
 - Mastektomie 396, 398
 - hautsparende 399
 - mamillensparende 399
 - modifiziert radikale 400
 - Tumorrezidiv 423, 424
 - Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) 150
 - McRoberts-Manöver 196
 - Medizin
 - alternative in der gynäkologischen Onkologie 490
 - evidenzbasierte (EbM)
 - Empfehlungsgrad 33
 - Leitlinie 28, 32
 - Medizinischer Dienst der Krankenkassen 12
 - Medroxyprogesteronacetat 354
 - Mefenaminsäure 269
 - Mehrlingsschwangerschaft, Frühgeburt(lichkeit) 166
 - Menopause 348
 - Demenzrisiko 356
 - Depression 356
 - Diagnostik 348
 - Östrogen-Progestagen-Therapie (EPT) 349
 - vasomotorische Symptome 349
 - Menopausesyndrom, urogenitales 348
 - Methotrexat 106
 - Mikroalbuminurie 155
 - Milchsäurebakterien s. Laktobazillen
 - Mischflora 323
 - Mischinkontinenz 308
 - Misgav-Ladach-Sectio 217
 - Durchführung 217
 - Nahttechniken 220
 - Outcome 222
 - Uterotomie 220
 - Mismatched Framing 23
 - Mistel 494, 495

Mittelstrahlurin 47
 MODY-2-Diabetes 150
 Monosomie 89
 MR-Mammografie 371
 Müller-Armlösung 207
 Munro-Kerr, John Martin 218
 Muttermundverschluss 180
 Mutterpass 45
 Mutterschafts-Richtlinien 44
 – Gestationsdiabetes 29, 158
 Mycoplasma genitalium 290, 293, 325, 330
 Myokardinfarkt, schwangerschaftsassoziierter 156
 Myom 91, 268
 – Fertilität 271
 – Leitlinien und Evidenz 271
 – submuköses 269
 – Uterusarterienembolisation (UAE) 271
 Myomenukleation 95, 270
 Myometrium 268
 – Endometriumkarzinom 458
 Myosarkom 268

N

Nabelschnurvorfal 515
 Nachblutung, atonische 516
 – Notfallmedikamente 523
 Nägelsche Regel 45
 Nährstoffbedarf in der Schwangerschaft 57
 Nahrungsmittelergänzung 57
 Nationaler Krebsplan 15
 Nationales Gesundheitsportal 20
 Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) 93
 Neisseria gonorrhoeae 290, 291
 Nephropathie, diabetische 155
 Neugeborenes
 – Diagnostik 156
 – Hyperemesis gravidarum 110
 Neurektomie und uterosakrale Nervenablation (LUNA) 260
 Neuropathie, diabetische 156
 Nifedipin 174
 Nitroglycerin 176
 Non-criteria-APS-Syndrom 92
 Notfall
 – Abort 511
 – Notfallmedikamente 522
 – Adnexitis 505
 – Adnextumor, Stieldrehung 505
 – Amnioninfektionssyndrom 514
 – atonische Nachblutung 516, 523

– Bartholin-Drüsen-/Labienabszess 506
 – eklamptischer Anfall 513, 523
 – Extrauterin gravidität 512
 – Fremdkörper in der Vagina 508
 – geburtshilflicher 511
 – Genitaltrauma 507
 – gynäkologischer 505
 – Hämostasestörung durch postpartalen Blutverlust 523
 – HELLP-Syndrom 514
 – intrauterine fetale Asphyxie 516
 – intrauterine Reanimation 517
 – Inversio uteri 518
 – Karzinomblutung 507
 – Kohabitationsverletzung 508
 – Nabelschnurvorfal 515
 – Notfalltokolyse 522
 – Ovarialzystenruptur 505
 – ovarielles Überstimulationssyndrom 508
 – Pelveoperitonitis 505
 – Placenta increta/percreta 517
 – Placenta praevia 512
 – Präeklampsie 523
 – Schock 509
 – Uterusperforation 506
 – Uterusruptur 515
 – Vergewaltigung 509
 – vorzeitige Plazentalösung 513
 Nutzungsrechte 9

O

Ödem 47, 120
 Öffentlichkeitsarbeit 9
 Oligoovulation 302
 Opt-out-Regelung 56
 Osteoporose 355
 Östriol 353, 358
 Östrogen 349, 354, 358
 – Granulosazelltumor 449
 – Phytoöstrogen 492
 Östrogen-Progestagen-Therapie (EPT)
 – Brustkrebsrisiko 357
 – koronare Herzkrankheit 354
 – Thromboembolierisiko 355
 Östrogentherapie (ET)
 – Harninkontinenz 354
 – rezidivierender Harnwegsinfekt 354
 Ovar
 – Borderline-Tumor 440
 – Hyperstimulationssyndrom, ovarielles 508
 – Keimstrangtumor 449

– Keimzelltumor 451
 – Metastasen 453
 – Ovarialkarzinom 440
 – Stieldrehung 285
 – Tumor, Arten 440
 – Tumor
 – maligner epithelialer 440
 – Rezidiv 453
 – Tumorrezidiv 447
 – Zystenruptur 505
 – Zyste s. Ovarialzyste
 Ovarrektomie 452
 Ovarfunktionsstörung, hyperandrogenämische 298
 Ovarialendometriom 280
 Ovarialinsuffizienz 296, 349
 Ovarialkarzinom 358, 440
 Diagnostik/Klinik 441
 – Ernährung 496
 – Klassifikation 440
 – Nachsorge 447
 – onkologische Komplementärmedizin 495
 – Ovarialzyste 284, 285
 – Prognose 449
 – Rezidiv 447
 – platinsensibles 447
 – Therapie 442
 Ovarialreserve 297
 Ovarialsyndrom, polyzystisches (PCO-Syndrom) 90
 Ovarialzyste 284
 – Diagnostik 284
 – Dignität 284, 286
 – Formen 284
 – organische 284
 – Therapie 285
 Oxytocinantagonist 174

P

Paclitaxel 415, 445
 Parvovirus B19 76
 – Immunstatus vor der Schwangerschaft 76
 – Klinik 77
 – pränatale Diagnostik 77
 – Prophylaxe 77
 – Therapie 77
 Pasteurisierung der Muttermilch 72
 Patientengefährdung 11, 13
 Patientenrechtegesetz 19
 Pelveoperitonitis 505
 Perimenopause 348
 Perinatalzentren 14
 Peritoneum

- Eröffnung 219
- Naht 221
- Pertuzumab 415
- Pessar 181
- Pessartherapie 312, 313
- Pfannenstiel, Johannes 218
- Pfropfpräeklampsie/Propfgestose 119
- pH-Wert-Selbstmessung, vaginale 172
- Phytotherapeutika in der gynäkologischen Onkologie 491, 492, 495, 496
- Piskacek-Zeichen 45
- Placenta praevia 512
- Platin 445
- Plazenta
 - Amnioninfektionssyndrom 185
 - Implantationsstörung 244
 - Implantationsstörung 244
- Plazentageburt 244
- Plazentainsuffizienz
 - akute 516
 - chronische 516
 - Insulin 154
- Plazentalösung, vorzeitige 513
- Plazentalösungsstörung 246
- Plazentarest 246
- Poleinstellungsanomalie 202
- Polyneuropathie, diabetische 156
- Postmenopause 348
- Postmenopausenblutung 459
- Prädiktionsfaktor (Definition) 392
- Präeklampsie 47, 117, 120
 - Diabetes mellitus 150
 - Diagnostik 119
 - eklamptischer Anfall 513
 - evidenzbasierte Empfehlungen 132
 - geburtshilfliches Vorgehen 124, 125
 - HELLP-Syndrom 138, 514
 - Mikroalbuminurie 155
 - Notfallmedikamente 523
 - Pfropfpräeklampsie/Propfgestose 119
 - schwere 130
 - Therapie 122
- Progesteron 90, 95, 180, 297, 349
- Prognosefaktor (Definition) 392, 422
- Prolaktin 297
- Prolaps 315
- Prostaglandinsynthesehemmer 175
- Proteinurie in der Schwangerschaft 119
- Psychotherapie 258

- Pyelonephritis 47, 335, 336, 340
 - Antibiotika 342
 - in der Schwangerschaft 337
 - Antibiotika 344
 - Therapie 341
- Pyosalpinx 291
- Pyrimethamin 68

Q

- Qigong 495
- Qualitätsergebnis 12
- Qualitätsindikator 10, 11
- Qualitätsmanagement 10
- Qualitätssicherung, externe stationäre (esQS) 11
- Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene 14

R

- Reanimation, intrauterine 517
- Referenzgruppe 22
- Reflexblase 308
- Reflux, vesikoureterorenal 340
- Rektozele 316
- Resveratrol 495
- Retinopathie, diabetische 155
- Rhesusfaktor 56
- Richtlinie (Definition) 29
- Ringelröteln 76
- Risiko
 - absolutes 23
 - relatives 23
- Risikogeburt 52, 54
- Risikokommunikation
 - evidenzbasierte 18, 21
 - intransparente 23
 - transparente 23
- Risikokompetenz 18
- Risikoreduktion 23
- Risikoschwangerschaft
 - Alter 52
 - Amnioskopie 54
 - Erkennung 52
 - mütterliches Gewicht 53
 - pränatale CTG-Kontrollen 54
 - Überwachung 52
- Röntgenmammografie 366
- Röntgenstrahlung 367
- Röteln
 - Diagnostik 69
 - postnatale 70
 - pränatale 70
 - Klinik 70
 - Prophylaxe 69

- Therapie 70
- Rötelnembryopathie 69
- Rötelnstich 56
- Rubin-Manöver 197

S

- Salpingektomie 106
- Salpingitis 290
 - Diagnostik 290
 - Erregerspektrum 290
 - evidenzbasierte Empfehlungen 292
 - Therapie 292
- Saugglocke 237
- Scheide, atrophische 323
- Scheiden-Damm-Beckenbodenschnitt nach Schuchard 196
- Schilddrüsenantikörper 95
- Schilddrüsendysfunktion 90
- Schilddrüsenenerkrankung 49
- Schmierblutung 353
- Schnitttechnik
 - nach Joel-Cohen 218
 - nach Munro-Kerr 218
 - nach Pfannenstiel 218
- Schock 509
 - anaphylaktischer 511
 - Inversio uteri 518
 - kardiogener 509
 - septischer 510
- Schulterdystokie 194
 - Definition 194
 - Diabetes mellitus 156
 - Diagnostik 194
 - forensische Aspekte 198
 - Management (Prävention, Therapie) 195
 - Risikofaktoren 194
- Schwangerenvorsorge 44
 - Diabetes mellitus 29, 149
 - Hypertonie s. Hypertonie, schwangerschaftsassozierte
 - Labordiagnostik 120
- Schwangerschaft
 - Allgemeinuntersuchung 46
 - Blutdruckmessung 46
 - Gewicht 47
 - Hämoglobinwert 47
 - Mittelstrahlurin 47
 - TSH-Screening 49
 - vaginale 48
 - Anamnese 45
 - Body Mass Index (BMI) 47
 - CMV-Infektion 71
 - Cytomegalievirus (CMV) 71

- Diabetes mellitus 149
- endokrine Störungen 90
- Energie- und Nährstoffbedarf 57
- Erstuntersuchung 44
- Folgeuntersuchungen 49
 - bei auffälligen Befunden 51
 - dopplersonografische 51
 - Screening auf Gestationsdiabetes 51
 - Ultraschall-Screening 50
- Harnwegsinfekt 337
- Hepatitis-B-Infektion 78
- Hepatitis-C-Infektion 78
- Herpes-simplex-Infektion 74
- HIV-Infektion 79
- Hyperemesis gravidarum 110
- Immunstatuskontrolle 75
- Impfungen 58
- Nahrungsmittelergänzung 58
- Parvovirus B19 76
- Rötelninfektion 69
- serologische Untersuchungen
 - Blutgruppe 56
 - HBsAg-Screening 57
 - HIV 56
 - Rhesusfaktor 56
 - Rötelnsuchtest 56
 - TPAH 55
- Varizellen-Zoster-Infektion 74
- Vermeiden von Schadstoffen 58
- Vorsorgeuntersuchungen 50
- Schwangerschaftszeichen 44
- Sectio caesarea 234
 - Aufklärung 198
 - Beckenendlage 205
 - Fehlbildung des Uterus 205
 - fehlgeschlagener vaginal-operativer Geburtsversuch 240
 - Folgeschwangerschaft 220, 515
 - Indikationen 205, 225
 - Kindesentwicklung 228
 - Komplikationen 226
 - Misgav-Ladach-Sectio 217
 - Outcome 222
 - Präeklampsie 124
 - primäre 205
 - Schulterdystokie 195, 197
 - sekundäre 205
 - nach vaginal-operativem Geburtsversuch 240
 - Uterusruptur in Folgeschwangerschaft 515
 - Vergleich mit vaginal-operativer Geburt 240
- Selbstwendetechnik 204
- Selen 495

- Sentinellymphonodektomie 461, 472, 484
- Sentinel-Node-Biopsie 400
- Sepsissyndrom 74
- Sertoli-Zell-Tumor 450
- Shared Decision Making 18
- Sinustumor, endodermaler 451
- Sonografie
 - Beckenendlage 202
 - Brustkrebsfrüherkennung 370
 - chronischer Unterbauchschmerz 255
 - Diabetes mellitus 156
 - Frühgeburt 167
 - Harninkontinenz 309
 - Ovarialkarzinom 441
 - Ovarialzyste 285
 - Schulterdystokie 194
 - vorzeitiger Blasensprung 183
 - vorzeitige Zervixreifung 168
- Spekulum 321
- Spermogramm 301
- Sphinkter, artifizieller 315
- Spiramycin 68
- Spontanabort, rezidivierender (RSA)
 - Definition 88
 - genetische Auffälligkeiten 94
 - immunologische Störungen 97
 - Infektionen 96
 - Ursachen 88
- Sprue 97
- Statement 8
- Steiß-Fuß-Lage 202
- Steißlage 202
- Sterilität 296
 - Diagnostik 296
 - Spermogramm 301
 - Therapie 301
 - Ursachen 296
- Stickstoffmonoxiddonor 176
- Stillen und maternaler Diabetes mellitus 157
- Stimulation, ovarielle 303
- Streptokokken, subpartale Antibiotikaphrophylaxe 523
- Stromatumor 449
- Strukturierter Dialog 10
- Strukturmaßnahmen 5
- Sulfadiazin 68
- Symphysiotomie 197
- Syndrom polyzystischer Ovarien (PCOS) 298
- Syphilis-Infektion 55

T

- T-Helfer-Zellen 93
- T-Zellen, regulatorische (Treg) 93
- Tamoxifen 396, 409, 412
- Taxan 404, 407, 416, 446
- Tension-free Vaginal Tape (TVT) 314
- Teratom 451
- Therapie, hämostaseologische 247
- Thromboembolie 355
- Thrombophilie
 - hereditäre 89, 94
 - Hyperemesis gravidarum 111
- Thrombozytopenie 138
- Tokolyse 173
 - drohende Frühgeburt 173
 - Notfalltokolyse 522
 - Schulterdystokie 196
 - vorzeitiger Blasensprung 184
 - Wendung, äußere 203
- Tomosynthese 388
- TORCH 65
- Toxoplasmose 65
 - Antikörper-Suchtest 65
 - Diagnostik 65
 - postnatale 66
 - Pränatale 66
 - Klinik 67
 - Prophylaxe 69
 - Therapie 68
- Trachelektomie, radikale 472
- Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) 492
- Tranexamsäure 247, 269
- Trastuzumab 405, 414, 416, 433
- Trichomonas vaginalis 324
- Trichomoniasis 324, 330
 - Therapie 326
- Trisomie 89
- TSH-Screening 49
- Tubenagenese 300
- Tubenverschluss 300
- Tubovarialabszess 292
- Tumorkonferenz 15
- Tumormarker beim Ovarialkarzinom 285, 287
- Turtle-Phänomen 195
- Tyrosinkinaseinhibitor 429

U

- Übergewicht 53
- Überlaufblase 308
- Überstimulationssyndrom, ovarielles 304, 508
- Ulipristal 269

Ultraschall-Screening 50
 Ultraschall, transvaginaler 45
 Unterbauchschmerz, chronischer 252
 – Anamnese 252
 – Diagnostik 252
 – Endometriose 255, 259–261
 – evidenzbasierte Empfehlungen 263
 – Prävention 262
 – psychische/psychologische Aspekte 257
 – Therapie 257
 Urethralyndrom 336
 Urethrozele 316
 Urgeinkontinenz 308, 310
 Urinmikroskopie bei Harnwegsinfekt 338
 Urinprobe bei Harnwegsinfekt 338
 Urodynamik 310
 Uterus
 – angeborene Fehlbildungen 298
 – Deszensus/Prolaps 309, 316
 – Inversio uteri 518
 – myomatosus 268, 278
 – Anamnese und Diagnostik 268
 – Therapie 269
 – Perforation 506
 – Ruptur 515
 – Sectio-Technik nach Misgav-Ladach 220
 – vorzeitige Plazentalösung 513
 Uterusanomalie 91
 Uterusarterienembolisation (UAE) 271
 Uterusatonie 244, 245
 Uterusseptum 91, 95
 Uterustamponade 246

V

Vagina
 – Fremdkörper 508
 – Kohabitationsverletzung 508
 vaginal-operative
 – Vergleich mit Sectio cesarea 240
 Vaginitis
 – aerobe 323, 329
 – Therapie 326
 – bakterielle, Therapie 325
 – desquamative inflammatorische 323
 – Therapie 326

Vaginose, bakterielle 91, 178, 323, 328
 Vakuummextraction 237, 239
 Valaciclovir 73, 74
 Valganciclovir 73
 Value Clarification Tools 20
 Varizellen-Zoster-Infektion 75
 – Diagnostik 75
 – postnatale 75
 – pränatale 75
 – Klinik 76
 – Prophylaxe 76
 – Therapie 76
 Varizellenstatus bei Schwangeren 75
 Vasodilatoren 128
 Vergewaltigung 509
 Verlustkoagulopathie 247
 Versorgungsqualität 20
 Versorgungsstufe 14
 Volumenexpansion 142, 143
 Volumenmangelschock 509
 Vorsorgeuntersuchungen 50
 Vulvakarzinom
 – Diagnostik 478
 – Klassifikation 479
 – metastasiertes 484, 485
 – pelvine Lymphknoten 484
 – Präkursoren 478
 – Prävention/Früherkennung 478
 – Rezidiv 485
 – Sentinellymphonodektomie 484
 – Therapie 480
 Vulva
 – Vulvafeldresektion 481
 – vulväre intraepitheliale Neoplasie 479
 Vulvektomie 481
 Vulvovaginalkandidose 326, 329

W

Wachstumsrestriktion, intrauterine, Lungenreife 177
 Wehen, vorzeitige 165, 166, 168
 Wendung, äußere 203
 Woods-Manöver 197
 Wunschsectio 224

Y

Yoga 495

Z

Zangengeburt 235, 239
 Zavanelli-Manöver 197
 Zeichnungsblutung 168
 Zertifizierung 13
 – durch die Deutsche Krebsgesellschaft 15
 – Erhebungsbogen 15
 Zervixkarzinom
 – Diagnostik 468
 – Früherkennung 376, 377
 – Nachsorge 475
 – Plattenepithelkarzinome 380
 – Präkanzerosen 377, 470
 – Prävention 376
 – Prognose 475
 – Staging 468
 – Therapie 470
 – Adnexektomie 472
 – destruierende Verfahren 471
 – exenterative Verfahren 472
 – exzidierende Verfahren 471
 – Hysterektomie 471
 – Lymphadenektomie 471
 – operative 471
 – palliative Chemotherapie 474
 – radikale Trachelektomie 472
 – Radio(chemo)therapie 473
 – Rezidivchirurgie 473
 – Sentinellymphonodektomie 472
 – systemische Chemotherapie 474
 Zervixlängenmessung 168
 Zervixreifung, vorzeitige 168
 Zervizitis 290, 322
 Zöliakie 97
 Zystitis 335
 – abakterielle 336
 – in der Schwangerschaft 337
 – Therapie 340
 Zystoskopie bei chronischem Unterbauchschmerz 256
 Zystotonometrie 310
 Zystozele 316
 Zytokine 93
 Zytotoxizität 94