



Therapie vorzeitiger Wehen: Ein Update

Gibt es neue für die Praxis relevante Erkenntnisse?

weitere Themen

Fruchtwasserembolie 26

Noduläre Faszitiis der Vulva 29

FHA-Persönlich:
Uterus Parade 36

Endoquiz 40

Im Dialog:
Neugeborene und Krokodile 44

in

- Aromatasehemmer zur Ovulationsinduktion
Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2007; 19:248–52;
FHA 2007; 4:14–17
- Probiotischer Joghurt zur Diarrhoe-Prophylaxe
bei Antibiotikagabe.
Br. Med. J. 2007; 335:54–55
- Knoblauch schützt vor Colon-Ca
J. Nutrition 2007; 139:2264–69

out

- Einladungen zum Essen durch die Pharma-Industrie
Obstet. Gynecol. 2007; 110:169–73
- Amnioninfusion bei mekoniumhaltigem
Fruchtwasser
BJOG 2007; 114:383–90
- Erythropoietin bei Karzinompatienten
Br. Med. J. 2007; 334:648–9

www.frauenheilkunde-aktuell.ch

Herausgeber Prof. Dr. med. M.K. Hohl
Chefarzt Frauenklinik
Kantonsspital Baden
CH- 5404 Baden
Tel.: +41 56 486 35 02
Fax + 41 56 486 35 09
frauenklinik@ksb.ch
www.frauenklinik.ch

Prof. Dr. med. B. Schüssler
Chefarzt Frauenklinik
Kantonsspital Luzern
CH- 6004 Luzern
Tel.: +41 41 205 35 02
Fax +41 41 205 59 32
bernhard.schuessler@ksl.ch
www.ksl.ch

Prof. Dr. med. P. Scheidel
Chefarzt Frauenklinik
Marienkrankenhaus
D-22087 Hamburg
Tel. +49 40 254 616 02
Fax +49 40 254 616 00
scheidel.gyn@marienkrankenhaus.org
www.marienkrankenhaus.org

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



Abonnementspreis

Ein Jahresabonnement (Kalenderjahr) kostet CHF 72,- (plus Versandkosten). Die Zeitschrift erscheint 4mal jährlich

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

Titelbild: Gestrickter Wolluterus als Fruchtbarkeitssymbol

Inhalt 16/4/2007

| | | |
|----------------------------|---|----|
| Betrifft | Medicus öconomicus <i>Die Herausgeber</i> | 3 |
| Thema | Therapie der vorzeitigen Wehen: Ein Update <i>Prof. Bernhard Schüssler</i> | 4 |
| Für Sie kommentiert | Asymptomatische bakterielle Vaginose: „Is it time to treat?“ Neues zur Ovulationsindikation. Mirena®: Wird die systemische Levonorgestrel-Wirkung unterschätzt? | 12 |
| Wussten Sie schon | Spätes Abnabeln hat Vorteile für das Neugeborene. Versorgung der Hysterotomie beim Kaiserschnitt. Die grössten Probleme des englischen Gesundheitswesens. Behandlung eines uterinen Leiomyosarkoms mit Aromatasehemmern. Nachsorge bei Brustkrebspatientinnen. Ausländische Privatunternehmen entdecken den Gesundheitsmarkt Schweiz. | 19 |
| Think! | Massive Fruchtwasserembolie <i>Dr. Bettina à Porta, Dr. Hans-Rudolf Brunner, Dr. Jacqueline Stutz, Prof. Michael K. Hohl</i> | 24 |
| Der besondere Fall | Noduläre Fasziiitis der Vulva <i>Prof. Arthur R. von Hochstetter</i> | 29 |
| Persönlich | Uterusparade <i>Prof. H. Peter Scheidel</i> | 36 |
| Endoquiz | Was ist das? | 40 |
| Internet-News | www.placentabenefits.info ; www.schwabe.de/mental-aktiv ; http://blogoscoped.com/archive/2007-08-14-n43.htm | 41 |
| Im Dialog | Was haben wachstumsretardierte Neugeborene mit einem Krokodil gemeinsam, Herr Prof. Dötsch? <i>Prof. Bernhard Schüssler</i> | 44 |
| Feedback | Leserbrief | 47 |

Medicus oeconomicus

In den vergangenen 200 Jahren wurde das Management des Gesundheitswesens den Ärzten überlassen. Und die haben gezeigt: „Sie können es nicht“ (Uwe Reinhard, Gesundheitsökonom an der Princeton Universität). Was haben wir falsch gemacht? Man wirft uns vor, ökonomische, krankenhauspolitische und medizinstrategische Qualifikationen vernachlässigt zu haben.

Jetzt wollen Unternehmer das Gesundheitswesen organisieren. Man prophezeit uns, die Gesundheitswirtschaft werde sich in allen Bereichen industrialisieren. Große Konzerne wie der Reisekonzern TUI, der Konsumgüterhersteller Procter und Gamble oder das Bauunternehmen Züblin drängen in den Wachstumsmarkt Gesundheit. Warum? Der TUI Gesundheitsexperte A. Casdorff: „Mit dem Thema Gesundheit können wir Reisen insgesamt wieder emotionalisieren – und kommen so aus der negativen Preisspirale raus. Die Margen im Gesundheitsbereich sind deutlich lohnender.“ Also darum geht es in Wirklichkeit. Ärzte sollen künftig ihr Wissen, das Einkommen und ihren Status samt dessen Symbolen mit den Konzernen teilen. Das ist der eigentliche Hintergrund eines ökonomisierten Arztbilds. Den latenten Kampf um die Herrschaft im Gesundheitssystem führen Ökonomen und Mediziner nicht erst seit gestern. Die Kernfrage, wie soziales und wirtschaftliches Denken und Handeln gegeneinander abgewogen werden sollen, ist in dieser Auseinandersetzung zum nachrangigen Problem geworden. Zunächst muss die Machtfrage geklärt werden. Danach wird der Gewinn (um)verteilt. Ob es dann den Patientinnen besser geht, darf bezweifelt werden.

Die Herausgeber

Prof. Bernhard Schüssler
Neue Frauenklinik
Kantonsspital
Luzern

Therapie der vorzeitigen Wehen: Ein Update

Spontane Frühgeburtlichkeit ist nach wie vor ein quantitativ erhebliches, nicht gelöstes Problem in der Geburtshilfe. Bezogen auf 37 Schwangerschaftswochen betrug die Frühgeburtsrate in den USA im Jahr 2003 12.3 %, Tendenz steigend (Pediatrics 2006; 117: 168–83). Neben den Frühgeburten, welche auf Grund einer kindlichen oder mütterlichen Bedrohungssituation erzwungen werden müssen, stellen *spontane Frühgeburten*, gekennzeichnet durch Wehen, Blasensprung oder MM-Eröffnung den Hauptanteil.

Eine Senkung des spontanen Frühgeburtenanteils erhofft man sich über drei unterschiedliche Ansätze:

1. Verbesserte Erkennung von Risikopatienten für vorzeitige Wehentätigkeit
2. Frühzeitige Prävention von vorzeitigem Blasensprung und vorzeitiger Wehentätigkeit
3. Einsatz besser wirksamer wehenhemmender Substanzen

Auf allen drei Ebenen ist in der letzten Zeit Bewegung eingetreten. Besondere Bedeutung kommt möglicherweise der sonographischen Zervixlängenbestimmung zu in Kombination mit der prophylaktischen Gabe von Progesteron (siehe auch **Frauenheilkunde aktuell 3/07**). Auch bei der Therapie vorzeitiger Wehen tut sich einiges: Nach einer langen Phase, in der einzig Betamimetika zur Verfügung standen, gibt es jetzt eine Reihe von neuen medikamentösen Ansätzen, die die Therapie nicht unbedingt einfacher machen. **Frauenheilkunde aktuell** hat deshalb für Sie die aktuelle Literatur anhand von zwei Übersichtsarbeiten (N. Engl. J. Med 2007; 357:477–487; Der Frauenarzt 2007; 48:752–758)) recherchiert und gleichzeitig in Abgleich gebracht mit den derzeitigen Behandlungspraktiken ausgewählter geburtshilflicher Kliniken.

Pathophysiologie der Frühgeburt

Spontane Frühgeburtsbestrebungen charakterisieren ein heterogenes Syndrom mit vielfältigen auslösenden Noxen, die entweder einzeln oder in wechselnder Orchestrierung für die Wehenauslösung verantwortlich sind. Aus der Fülle dieser Möglichkeiten sind bisher nur vier Ursachen mit ausreichender klinischer und experimenteller Evidenz unterlegt:

1. Eine exzessive Überdehnung myometraler und fetaler Membranen (z.B. Mehrlingsschwangerschaft)
2. Vorzeitige Plazentalösung
3. Verfrühte Aktivierung fetaler endokriner Systeme
4. Intrauterine Infektion oder Entzündung

Sieht man einmal von einer vorzeitigen Lösung oder einer eindeutigen intrauterinen Infektion ab, so bleibt letztendlich unklar, welches die auslösenden Faktoren sind, wenn sich eine Schwangere mit einer vorzeitigen Wehentätigkeit bei ihrem Geburtshelfer meldet. Genau diese Situation erschwert aber auch einen spezifischen therapeutischen Ansatz.

Nicht weniger einschätzbar ist die klinische Bedeutung vorzeitiger Wehen selbst. Weder die Anzahl der Wehen pro 10 Minuten noch klinische Begriffe wie z.B. „regelmässige“ oder „schmerzhafte“ Kontraktionen besitzen eine ausreichende Sensitivität und Spezifität, um sogenannte „harmlose“ Wehen gegenüber solchen, die tatsächlich eine Frühgeburt auslösen, zu unterscheiden. Auch die Frage ob vorhandene vorzeitige Wehen eine zervikale Wirksamkeit besitzen, führt nicht aus diesem Dilemma; würde der Geburtshelfer eine muttermundseröffnende Wehenwirkung abwarten, dann hätte er unter Umständen die rechtzeitige wehenhemmende Intervention verpasst.

Genau dieses Dilemma spiegelt die derzeitige Datenlage wieder:

So zeigen die Ergebnisse einer systematischen Übersicht zu diesem Thema, dass sich bei jeder dritten Patientin vorzeitige Wehen wieder auflösen und von den Frauen, welche wegen vorzeitiger Wehentätigkeit hospitalisiert werden, werden 50 % der – wohlgemerkt – nicht behandelten Frauen erst am Termin gebären (Br. J. Obstet. Gynecol. 1988; 95:211–22; Am. J. Obstet. Gynecol. 2005; 192:1325–9). Überraschend ist das nicht, einfach weil Kontraktionen der Gebärmutter und eine unterschiedliche Reife der Zervix individuell unterschiedlich zum physiologischen Muster dazu gehören. Auf der Suche nach einer besseren Einschätzung der Bedeutung vorzeitiger Wehen sind derzeit lediglich die Bestimmung von Fibronectin und der sonographischen Zervixlänge von diagnostischer Bedeutung.

Behandlungsstrategie

Jede tokolytische Therapie vorzeitiger Wehen ist praktisch niemals als kausal, sondern in den meisten Fällen als symptomatisch zu betrachten. Entsprechend der Vielfalt der an einer Kontraktion des Myometriums beteiligten Mechanismen kann man sich in diesem System unterschiedlich wirksamer Substanzen bedienen.

Zur Verfügung stehen heute folgende Stoffklassen:

1. Betaadrenerge Rezeptoragonisten
2. Oxytocin-Antagonisten
3. Kalziumblocker
4. Stickoxid Donatoren
5. Prostaglandin Synthetasehemmer
6. (Magnesiumsulfat)

Jede dieser Substanzen ist mit einem unterschiedlichen Ansatzpunkt an der Muskelzelle verbunden. Betamimeti-

ka verstärken die Wirkung sympathischer Neurotransmitter und führen darüber hinaus zu einer Muskelrelaxation. Kalziumantagonisten verhindern die Aufnahme von Kalzium in die Zelle, welches bekanntermaßen für eine Muskelkontraktion unabdingbar ist. Magnesiumsulfat wiederum läuft über den selben Kanal und wirkt an der Muskelzelle antagonistisch zum Kalzium. Oxytocin-Rezeptor-Antagonisten blockieren einen spezifischen Rezeptor an der Zellmembran, wie auch die Cox-Hemmer die durch Prostaglandine (über einen membranständigen Prostaglandinrezeptor) vermittelte Kontraktion verhindern. NO-Donatoren hingegen bewirken eine Muskelrelaxation direkt über die Aktivierung der intrazellulären GMP-Kette, welche zu einer Relaxation des Myosins führt.

Behandlungsziel und evidenzbasierte Wirksamkeit der einzelnen Substanzen (Tab.1)

Das Betamimetikum Ritodrin wurde 1980 von der FDA in den USA als bisher einziges Medikament für die Behandlung vorzeitiger Wehentätigkeit zugelassen. Eine Analyse von insgesamt 11 randomisiert kontrollierten Studien bei insgesamt 1320 Frauen zeigte für diese Substanz eine signifikante Verlängerung der Schwangerschaft innerhalb der ersten 48 Stunden. Bereits nach 7 Tagen ist die Wirkung dieser Substanz nicht besser als Placebo einzustufen. Damit ist auch das klinische Ziel dieser Tokolyse festgelegt: Einerseits zur Akut-Tokolyse um Zeit für den intrauterinen Transport bis in ein Perinatalzentrum zu gewinnen, andererseits um die Lungenreifung, welche für eine optimale Wirkung 48 Stunden braucht, abzuschließen. Wegen dieser historischen Dimension gelten Betamimetika heute als „Goldstandard“ gegenüber den anderen Medikamenten (Cochrane Database Syst. Rev. 2002; 4: CD001060).

Tab. 1 Profil derzeit verwendeter Tokolytika

| Substanz | Nebenwirkungen | | Kontraindikationen |
|--|---|--|--|
| | mütterlich | kindlich | |
| Betamimetika (Gynipral®/Hexoprenalin) | Tachykardie, Hypotension, Tremor, Palpitationen, Atemnot, Brustenge, pulmonales Ödem, Hypokaliämie, Hyperglykämie | Tachykardie | Tachykardie, sensitive mütterliche Herzerkrankung, schlecht eingestellter Diabetes mellitus |
| Oxytocin-Rezeptor-Agonist (Tractocil®/Atosiban) | Überempfindlichkeit gegen Atosiban, Hautreaktion am Injektionsort | | Keine |
| Kalziumantagonisten (Adalat®/Nifedipin) | Schwindel, Flushing, Hypotension <i>Zusammen mit Magnesiumsulfat:</i> Bradykardie, Verminderung der myokardialen Kontraktion, linksventrikuläre Blutdruck- erniedrigung, neuromuskuläre Übertragungsverminderung | | Hypotension, Herzfehler wie z.B. Aorteninsuffizienz |
| Cox-Hemmer (Indocid®/Indometacin) | Nausea, ösophagealer Reflux, Gastritis und Erbrechen, Plättchenfunktionsstörung | In utero Verschluss des Ductus arteriosus, Oligohydramnie, persistierender offener Ductus arteriosus postpartal | Plättchenfunktionsstörung oder Blutungsneigung, Hepato-renale Dysfunktion, Ulcererkrankung, Asthma bei Frauen mit Empfindlichkeit gegenüber Aspirin |
| NO-Donoren (Nitroderm TTS®/ Nitroglycerin) | Schwindel, Flushing, Hypotension | | Hypotension, Herzfehler wie z.B. Aorteninsuffizienz |

Für die Stickoxid Donatoren ergeben sich ebenfalls keine besseren Aussichten. In einer randomisiert kontrollierten Studie erwies sich Nitroglycerin gegenüber Ritodrine nicht überlegen (Obstet. Gynecol. 1999; 94:403–8).

Der Oxytocinantagonist Atosiban ist bisher das am systematischen untersuchte Medikament. Während seine Kurzzeitwirksamkeit für die Tokolyse in den ersten 48

Stunden vergleichbar mit einem Betamimetikum ist (Singapore Med. J. 2006; 47:361–366), gibt es offensichtlich keinen überzeugenden Langzeiteffekt. Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2005 (Cochrane Database Syst. Rev. 2005; 3: CD004452) zeigt in diese Richtung keinen Vorteil gegenüber Placebo oder Betamimetika. Die in einer einzigen Studie gefundene erhöhte kindliche Mortalität im ersten Lebensjahr ist möglicherweise auf einen Ran-

domisierungsfehler zurückzuführen, da dort signifikant mehr schwangere Frauen unterhalb von 26 Wochen eingeschlossen waren (Am. J. Obstet. Gynecol. 2000; 182: 1173–83). Unbestreitbar ist für das Atosiban der Vorteil fehlender relevanter Nebenwirkungen.

Der Kalziumantagonist Nifedipin ist nach derzeitiger Datenlage die einzige Substanz, welche eine signifikant bessere Wirkung in der Reduktion der Frühgeburtenrate innerhalb der ersten 7 Tage gegenüber Betamimetika belegen kann (Cochrane Database Syst. Rev. 2003; 1: CD002255). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist allerdings Vorsicht geboten. Einerseits fehlen Studien mit Placebo im Vergleich, andererseits könnte die in dieser Metaanalyse enthaltene Studie mit den meisten Patienten, welche gleichzeitig auch den besten Effekt hatte, das Gesamtergebnis falsch positiv beeinflusst haben. Kritisiert wird bei dieser Studie auch die hohe Dosierung (160 mg/die) von Nifedipin in Retardform.

Bei den Cox-Hemmern ist lediglich die Substanz Indometacin in kleinen Trials mässig gut belegt. Eine daraus resultierende Metaanalyse (Cochrane Database Syst. Rev. 2005; 2: CD001992) zeigt gegenüber Placebo eine signifikante Tragzeitverlängerung und einen Zugewinn beim Geburtsgewicht, dies gilt auch für den Vergleich mit anderen Tokolytika.

Einzig für Magnesiumsulfat lässt sich in einer Metaanalyse von 11 Studien mit insgesamt 881 Frauen kein Effekt belegen (Cochrane Database Syst. Rev. 2002; 4: CD001060).

Therapieempfehlung

Schwache Wirksamkeit der derzeit zur Verfügung stehenden Substanzen einerseits und eine unsichere Datenlage andererseits bringen bei der Therapieentscheidung andere Parameter schwergewichtig ins Bild, nämlich Nebenwir-

kungen, Kontraindikationen sowie die Zulassung als Tokolytikum im Sinne eines forensischen Parameters. Wenn es um Zulassungssicherheit geht, dann stehen in der Schweiz zwei Substanzen zur Auswahl: Betamimetika und der Oxytocin-Rezeptor-Antagonist Atosiban, letzterer mit dem Vorteil gegenüber allen anderen Substanzen der fehlenden Kontraindikationen und geringst möglichen Nebenwirkungen. Dem gegenüber steht bei den nicht zugelassenen Substanzen Nifedipin an erster Stelle, dessen Nebenwirkungsspektrum und Liste der Kontraindikationen aber nicht unterschätzt werden sollte. Dies insbesondere im Hinblick auf seine sogenannte einfache Verfügbarkeit als einzige orale Medikation. Interessant ist es auch, in diesem Zusammenhang zu wissen, dass der Hersteller von Nifedipin, die Firma Bayer, sich immer geweigert hat, die Substanz systematisch in dieser Indikation zu untersuchen, einfach weil ihr das Risiko zu gross erschien. Nifedipin hatte beispielsweise im Tierversuch zu embryonalen Schäden geführt. Zudem ist der zu erwartende finanzielle Gewinn zu gering, da Nifedipin seit langem als Generikum für einen minimalen Preis zu haben ist. Gleichwohl hat diese Substanz Vorteile.

Gegenüber Betamimetika

- Signifikant weniger Nebenwirkungen (16 % vs. 45 %)
- Signifikant weniger Therapieabbrüche (0 vs. 7 %) (Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2006; 128:129–134)

Gegenüber Atosiban

- Signifikant schnellerer Wirkungseintritt (2,2 h vs. 4,2 h)
- Besserer Therapieerfolg vor der 28. SSW. (J. Obstet. Gynecol. 2005; 91:10–14).

Auf der Negativseite sind die Nebenwirkungen signifikant höher (40 % vs. 17,5 %) und es gibt lebensbedrohliche Komplikationen bei Mutter und Kind. Mindestens 19 solcher Komplikationen wurden kürzlich

publiziert. Vielleicht stellen diese – bei der forensischen Ausgangslage als nicht zugelassenes Medikament durchaus denkbar – nur die Spitze eines Eisbergs dar (Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2006; 126:137–145).

Berücksichtigt man alle diese Faktoren, haben die Beta-mimetika als Akuttokolyse definitiv noch nicht ausgedient. Setzt man Atosiban ein, so bewegt man sich zwar auf einer teuren, aber für die Patientin mit geringeren Nebenwirkungen und fehlenden Kontraindikationen sehr sicheren Schiene. Indometacin oder andere Cox-Inhibitoren kommen definitiv nicht mehr nach der 32. Schwangerschaftswoche zum Einsatz, wegen der Gefahr eines intrauterinen Verschlusses oder Einengung des Ductus arteriosus bzw. einem neonatalen Offenbleiben.

Wer Nifedipin einsetzt, für den mag bei gleichzeitigem Bestehen einer Präeklampsie die blutdrucksenkende Wirkung verlockend sein. Zu beachten ist aber in dieser Indikation das erhöhte Hypotonie-Risiko, wenn gleichzeitig noch Magnesiumsulfat gegeben wird.

Zusammenfassend zeigen sich die verschiedenen Pro und Kons auch in einer gewissen Polypragmasie, welche in den einzelnen befragten Kliniken betrieben wird (Tab. 2). Dies unterstreicht nochmals, wie frustrierend die Situation ist und wie sehnlich man sich als Kliniker bessere Strategien der Prävention von vorzeitigen Wehen wünscht.



**Der Kardiologe, Prof. Paul Erne,
Kantonsspital Luzern,
zu Nifedipin als Tokolytikum:**

Datenlage

Unter www.pubmed.gov finden sich unter „Calciumantagonists and Preterm Labor“ nur 64 Referenzen. Viele davon sind Übersichtsarbeiten. Offensichtlich ist diese Substanzklasse, gemessen am kardiologischen Standard, zu wenig untersucht. Die Dosierung ist reine Empirie. Verwendete Applikationsform: Orales Nifedipin nur als Retard-Form. Unter der kurzwirksamen oralen Form sind bei Angina pectoris-Patienten Todesfälle beschrieben. Besser: i.v.-Gabe, da steuerbar. In der Kardiologie werden 0.63–1.25 mg/h i.v. eingesetzt. Das entspricht ca. 30–40 mg Nifedipin ret./Tag. Bei Hypertonie: 40–80 mg. Dosierung von 120–240 mg nur bei schwerster pulmonaler Hypertonie ohne echten Benefit.

Kontraindikationen

Systolischer Blutdruck <100 mmHg. Sonst bei jungen herzgesunden Frauen keine Kontraindikation. EKG bringt keine zusätzliche Information.

Neugeborenes

Beim Neugeborenen in den ersten Stunden RR-Überwachung, da Nifedipin plazentagängig ist und die Wirkung am Kind unklar ist.

Stillen

Nifedipin ist in der Muttermilch nachweisbar. Dies sollte bei der Stilltätigkeit berücksichtigt werden.



Priv.-Doz.
I. Hösli, Basel



Prof.
K. Vetter, Berlin



Prof.
D. Surbeck,
Bern

| | | | |
|---|--|--|---|
| Welchen Platz haben in Ihrer Klinik Betamimetika zur Tokolyse? | Bei Einlingsschwangerschaft ohne zusätzliche Risikofaktoren kurzfristige Anwendung (48–72 h, < 7 d) | Immer noch eine der Möglichkeiten | Vorzeitige Wehentätigkeit zwischen 24 und 34 Schwangerschaftswochen |
| Welches ist Ihr Medikament der Wahl für die Akut-Tokolyse? | Bei komplizierten Einlingsschwangerschaften und bei Mehrlingen Atosiban. Nifedipin setzen wir nach Absetzen der Betamimetika ein, wenn positive Biomarker oder weiterhin klinische/sonographische/Zeichen für ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko bestehen | Berotec-Spray oder Partusisten | Beta-Mimetika und Atosiban. Atosiban als 1. Wahl: Zwillinge und höhergradige Mehrlinge, Polyhydramnie, Diab. mell./ Gest.-Diabetes, Infektion (falls nicht Entbindung vorgeht), EKG-Veränd., fehlendes Ansprechen / Unverträglichkeit von Beta-Mimetika, vorzeitiger BS < 34. SSW. Nifedipin: Second-line Tokolyse/Einzelfällen |
| Welche Routineabklärungen (z.B. EKG) führen Sie vor einer Tokolyse durch? | Anamnese, Auskultation, CTG, Sonographien incl. Zervix, bakt. Abstriche, Fibronectin, Elektrolyte, Entzündungslabor, kein Routine-EKG siehe auch www.universitaetsfrauenklinik.basel.ch Hausbuch Kap. 4.3) | Kein EKG Übrige Aufnahmeroutine | Laboruntersuchungen inkl. Elektrolyte, Sonographien incl. Zervix, Vaginalbakteriologie, Urinbakteriologie, CTG, EKG (Beta-Mimetika) |
| Ist Ihr Behandlungsregime unabhängig vom Gestationsalter? | Indikation: 24 +0 – 33 +6 SSW. Keine Gestationsalter bezogene Selektionierung: Unterschied hinsichtlich frühem Gestationsalter und reduzierter Anzahl Oxytocinrezeptoren nur bei Romero et al, AJOG 2000 | Max. bis 33+6 SSW | Nein. Bei sehr frühem Gestationsalter je nach Situation vorübergehend einen Cox-Hemmer (max. 78h). Nach 30. SSW Tokolyse in der Regel für 48 Stunden (RDS Prophylaxe) |
| Erfolgt der Einsatz von Nifedipin a) innerhalb Studie? b) unterschriebener informed consent nötig? c) Ausschlusskriterien? | a) Nein, b) mündlicher informed consent c) Hypertension, Präeklampsie, IUGR < 5.P, Mehrlinge, Infektionen, Kardiomyopathie, St.n. Myokardinfarkt, Arrhythmie, Lungenödem | a) Nein b) Nein, mündliche Aufklärung zählt c) Wenige, z.B. Mg i.v. | a) Nein b) Nein. informed consent c) Hypotension, Herzkrankheit, hohes Risiko für Lungenödem. Unverträglichkeit von Nifedipin (persistierende Kopfschmerzen) |
| Falls Sie Atosiban nicht einsetzen, welches sind die Gründe? | Atosiban wird selektiv eingesetzt, da der Kosten/Nutzen Effekt ungünstig ist. | Einsatz nur selten. Der Preis ist nicht zu rechtfertigen. Ausnahmen: Höhergradige Mehrlinge, ausgeprägter Diab. mell., wenn Nifedipin nicht ausreicht. | Wir verwenden Atosiban mit guter Erfahrung. |
| Sonstige Bemerkungen | Die Auswahl an Tokolytika ist in den letzten Jahren grösser und differenzierter geworden. Da auch verschiedene Ursachen zu einer Frühgeburt führen, hat der Gynäkologe jetzt die Möglichkeit entsprechend den Ursachen zu therapieren. Die Evidenzbasierte Diskussion beim Anwenden der Tokolytika führt auch zu einem zurückhaltenden Einsatz generell und zu gezielteren Vorabklärung, ob Tokolytika überhaupt gerechtfertigt ist. | | Zur Zeit sind wir in der Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG in Zusammenarbeit mit der Akademie Feto-maternale Medizin daran, einen Expertenbrief zur Tokolyse zu erarbeiten. |



Prof. P. Hohlfeld, Lausanne



Dr. M. Hodel, Luzern



Prof. P. Husslein, Wien



Prof. R. Zimmermann, Zürich

2. Wahl Behandlung

Betasymptomimetika
Medikamente der 2. Wahl

Betamimetika bei Einlings-
schwangerschaften nach Versagen
der Therapie mit Atosiban als
„Second-line Therapie

Die früher vorwiegend genutzten
Beta-Mimetika heute zweite Wahl.
Fester Platz, wenn Alternativen
nicht oder zu wenig wirksam sind.

Nifedipin

Atosiban

Ein Betamimetikum
(Hexoprenalin – Gynipral®)

Keine Kontraindikationen (s.:
„Handbuch Geburtshilfe“ USZ)
und Informed consent: Nifedipin.
Wenn die erhoffte Wirkung nicht
sehr schnell erzielt wird, wird
innert kurzer Zeit auf eine andere
Medikamentenklasse umgestellt.

FSC, CRP, Na, K, ECG, Blutzucker
Kultur, Uricult

Elektrolyte, allg. Vaginalbakterio-
logie, Urinbakteriologie, ausführl.
cardiale Anamneseerhebung, Herz-
auskultation, kein routinemässiges
CTG, Sonogr. incl. Zervix

Kein EKG
RR, Elektrolyte, CRP, Leuko, CTG,
Sonographien, Vaginalinfektions-
abstriche, Fibronectin, Amnisure,

EKG Routine. Elektrolyte,
Blutbild, CRP (Chorioamnionitis =
Kontraindikation/ Tokolyse).

Ja, aber nicht für Steroid-Behand-
lung

Ja. Eine Tokolyse wird bei uns
ab der 24+0 bis zur 33+6. SSW
angewandt.

Ja

Max. bis 34–35 SSW. Ausnahme:
Zervixwirksame Wehen nach Sis-
tieren Tokolyse (max. bis 37 SSW).

a) Nein
b) Nein
c) Ja : generelle Kontaindikationen
zur Tokolyse

Nifedipin aufgrund NW-Spek-
trums, „off label use“ früher nicht
eingesetzt. Mit besserer Datenlage
selektive Anwendung unter stat.
Bedingungen, nach cardialer
Abklärung zu rechtfertigen.

a) Nein
b) Ja
c) Hypotonie, maternale kardiale
Erkrankungen

a. Nein
b. Nein, mündlicher informed
consent.
c. Ja. (s.: „Handbuch Geburts-
hilfe“,USZ)

Wir setzen Atosiban® ein, wenn
eine i.v.-Tokolyse indiziert ist mit
einer Kontraindikation für Betami-
metika.

Entfällt, da Atosiban an unserer
Klinik verwendet wird

Atosiban ist das Tokolytikum mit
dem klar geringsten Nebenwir-
kungsspektrum, ist wirksam und
für die Tokolyse zugelassen. Aus
diesen Gründen bleibt Atosiban
unser „first line“ Tokolytika. Bei
Therapieversagen kommen primär
B-Mimetika zur Anwendung.

Atosiban. 1. Wahl. Bei Therapie-
versagen in Einlingsschwanger-
schaften kommt eine Rescue
Therapie mit Betamimetika zum
Einsatz. Bei Zwillings-/Mehrlings-
schwangerschaften verwenden wir
Nifedipin als Second line Tokolyse.
Prostaglandinhemmer wie Indome-
tacin kommen nicht zum Einsatz,
NO-Donatoren ausschliesslich zur
Tokolyse bei der Sectio.

Die Verwendung von Nifedipin zur
Tokolyse hat mehrere verführeri-
sche Aspekte: a. Per oral möglich.
b. amb. Tokolyse möglich.
Klar ist: Tokolyse nur bei zervix-
wirksamen Wehen, was unserer
Ansicht nach eine stationäre Thera-
pie im Perinatalzentrum notwendig
macht. Amb. Nifedipin nur in Ein-
zelfällen. Keinesfalls soll mit Nife-
dipin bei nicht zervixwirksamen
Kontraktionen zuhause behandelt
werden. Nifedipin darf nicht wie
Gummibärchen verteilt werden!

Asymptomatische bakterielle Vaginose: „Is it time to treat“?

Wir haben Herrn Prof. Dr. J. Martius (Krankenhaus Agatharied, St.-Agatha-Str. 1, 83734 Agatharied) gebeten, für Sie einen Kommentar zu Veröffentlichungen über die prophylaktische Behandlung der asymptomatischen bakteriellen Vaginose zu verfassen. Nachfolgend lesen Sie seine Zusammenfassung und den Kommentar.

In einer Publikation von Schwebke et al. „A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases“ (Am. J. Obstet. Gynecol. 2007; 196:517) wurde untersucht, ob die Behandlung von asymptomatischen Frauen mit BV, die eine Klinik für sexuell übertragene Krankheiten besuchten, dazu beitragen kann, die Akquisition von weiteren sexuell übertragenen Erregern zu verhindern. Betroffene Frauen erhielten Metronidazol Gel intravaginal für 5 Tage und anschließend für 6 Monate zur Rezidivprophylaxe Metronidazol Gel 2-mal wöchentlich. Die Autoren fanden in der Behandlungsgruppe eine signifikant längere Zeitspanne bis zur nächsten Infektion mit einem sexuell übertragbaren Erreger, insbesondere von Chlamydia trachomatis. Die schützende Wirkung der BV-Behandlung beschränkte sich auf die ersten 3–4 der insgesamt 6 Behandlungsmonate. Auffallend war, dass in der Behandlungsgruppe innerhalb der ersten 12 Monate nach Aufnahme in die Studie die Infektionsrate mit Gonokokken deutlich, allerdings nicht statistisch signifikant, erhöht war. In einem begleitenden Editorial stellt R. S. Gibbs (Am. J. Obstet. Gynecol. 2007; 196:495) deshalb zu Recht die Frage: „Asymptomatic bacterial vaginosis: is it time to treat?“ Warum? Bei der bakteriellen Vaginose (BV) kommt es zum weitgehenden Ersatz der physiologischen, Peroxidase produzierenden Laktobazillenflora durch verschiedene anaerobe Bakterien, genitale Mykoplasmen und Gardnerella vaginalis in hoher Keimkonzentration. Die betroffenen, symptomatischen Frauen berichten über vermehrten Fluor, der mit einer Geruchsbelästi-

gung einhergehen kann. Aber in bis zu 50 % der Fälle verläuft die BV asymptomatisch. Die Diagnose erfolgt über den Nachweis des erhöhten pH-Wertes, des homogenen, milchig-cremigen Ausfluss, des fischigen Amingeruchs und der sog. clue cells im Nativpräparat oder im nach Gram gefärbten Abstrichmaterial. Die BV, unabhängig davon, ob sie symptomatisch oder asymptomatisch verläuft, wird ursächlich mit geburtshilflichen und gynäkologischen Komplikationen in Zusammenhang gebracht. Zu nennen sind hier die Frühgeburt und die Amnionitis, sowie postoperative Infektionen und die erhöhte Ansteckungsgefahr für das human immunodeficiency virus (HIV) und andere sexuell übertragene Erreger. Die erhöhte Gefahr der Infektion mit sexuell übertragenen Erregern bei Frauen mit BV könnte seine Ursache in der fehlenden Laktobazillenflora oder in der erhöhten, lokalen Zytokinproduktion im unteren Genitaltrakt haben. Die vorliegende Studie von Schwebke et al hat eine signifikante, jedoch begrenzte, schützende Wirkung einer Metronidazol-Gel Prophylaxe gegen eine wiederkehrende BV bestätigt. Dies muss vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass die BV eine hohe, häufig asymptomatische Rezidivrate aufweist. Gibbs geht nicht uneingeschränkt konform mit der Formulierung in der Arbeit von Schwebke, wo es heißt: „consideration should be given to routine treatment of women with asymptomatic BV.“ Kritisch zu werten ist das Fehlen eines Placeboarms, die nicht ausreichende Beachtung der Patientencompliance und die vorzeitige Beendigung der Studie. Außerdem bleibt unklar, ob die erzielten Resultate auch bei Frauen mit geringem Risiko einer sexuell übertragenen Infektion Gültigkeit haben. Außerdem zeige die verhältnismäßig kleine Fallzahl, die fehlende Verblindung und die Beschränkung auf eine Hochrisikogruppe für sexuell übertragene Erkrankungen, dass es noch zu früh ist, daraus allgemein gültige Vorgehensweisen abzuleiten. Da die routinemäßige Behandlung von nichtschwangeren Frauen mit einer asymptomatischen BV bisher keinen eindeutigen Benefit ergeben habe, sollte ein derartiges Vorgehen noch nicht in die tägliche Praxis übernommen werden. Nach den Empfehlungen der

Centers for Disease Control and Prevention STD Guidelines aus dem Jahre 2006 gilt nur die Behandlung von nichtschwangeren Frauen mit einer BV zur Beseitigung von Beschwerden, sowie zur Verminderung von Infektionen nach Interruptio und nach Hysterektomien als derzeit gesichert.

Kommentar

Die BV ist die häufigste Störung des Scheidenmilieus bei Frauen während der Geschlechtsreife. Die Prävalenz liegt zwischen 5 % bei Frauen, die zur Vorsorgeuntersuchung kommen und 30 % bei Frauen, die in einer Klinik für sexuell übertragene Erreger betreut werden [1, 2]. Wenn auch einiges dafür spricht, ist nicht abschließend geklärt, ob die BV selbst eine sexuell übertragene Erkrankung ist [3].

Kernaussagen

- Die BV ist die häufigste Störung des Scheidenmilieus bei Frauen während der Geschlechtsreife.
- Die BV (auch asymptomatisch) scheint mit einer erhöhten Ansteckungsgefahr für das Human Immunodeficiency Virus (HIV) und andere sexuell übertragene Erreger, insbesondere Chlamydia trachomatis, einherzugehen.
- Als mögliche Ursache für die erhöhte Gefahr von Infektionen mit sexuell übertragenen Erregern bei Frauen mit BV kommen die fehlende Laktobazillenflora oder eine erhöhte lokale Zytokinproduktion im unteren Genitaltrakt in Frage.
- Zur Zeit gibt es noch keine wissenschaftlich untermauerte Indikation, asymptomatische Frauen mit einer BV prophylaktisch zu behandeln.
- In Hochrisikogruppen für Infektionen mit sexuell übertragenen Erregern sollte großzügig von der prophylaktischen Behandlung der asymptomatischen BV Gebrauch gemacht werden.

Die hohe Nachweis- und Rezidivrate der BV ist von weitreichender klinischer Relevanz, wenn sich die Hinweise auf ein erhöhtes Infektionsrisiko für sexuell übertragenen Erreger, einschließlich HIV und HPV, bei Frauen mit einer BV bestätigen [4–8]. Sexuell übertragene Erreger wie Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis und genitaler Herpes stehen im Verdacht, das Risiko einer HIV-Infektion zu erhöhen.

In Übereinstimmung mit den Schlussfolgerungen von Gibbs in seinem Editorial besteht aus meiner Sicht zur Zeit keine wissenschaftlich untermauerte Indikation, asymptomatische Frauen mit einer BV prophylaktisch zu behandeln, um das Risiko der Akquisition einer sexuell übertragenen Erkrankung zu senken. In Hochrisikogruppen für Infektionen mit sexuell übertragenen Erregern sollte dagegen großzügig von der prophylaktischen Behandlung der BV Gebrauch gemacht werden.

Joachim Martius

Literatur

1. Hillier, S. und K.K. Holmes, Bacterial vaginosis, in Sexually transmitted diseases, K.K. Holmes, P.F. Sparling, P-A. Mardh, S.M. Lemon, W.E. Stamm und J.N. Wasserheit, Editors. 1999, McGraw-Hill: New York. p. 563–586.
2. Eschenbach, D.A., S. Hillier, C. Critchlow, C. Stevens, T. DeRouen und K.K. Holmes, Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol., 1988. 158: p. 819–28.
3. Bradshaw, C.S., A.N. Morton, S.M. Garland, M.B. Morris, L.M. Moss und C.K. Fairly, Higher-risk behavioral practices associated with bacterial vaginosis compared with vaginal candidiasis. Obstet. Gynecol., 2005. 106: p. 105–14.
4. Chernes, T.L., L.A. Meyn, M. Krohn, J.G. Lurie und S.L. Hillier, Association between acquisition of Herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis. Clin Infect Dis, 2003. 37: p. 319–25.
5. Cohen, M.S., Sexually transmitted diseases enhance HIV transmission: no longer a hypothesis. Lancet, 1998. 351: p. 5–7.
6. Hillier, S.L., The vaginal microbial ecosystem and resistance to HIV. AIDS, 1998. 14: p. 17–21.
7. Watts, D.H., M. Fazzari, S.L. Hillier, B. Sha, M. Glesby, A.M. Levine, R. Burk, J.M. Pelevsky, M. Moxley, L. Ahdieh-Grant und H.D. Strickler, Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-uninfected women. JID, 2005. 191: p. 1129–1139.

Neues zur Ovulationsindikation

Die am weitesten verbreiteten Sterilitätsbehandlungen sind nach wie vor die medikamentöse Ovulationsinduktion und Supervulationen durch eine Verstärkung der endogenen FSH-Ausschüttung (Clomiphencitrat, Aromatasehemmer) oder exogene FSH-Gabe.

Vor gut 2 Jahren kamen wir in unserer Zeitschrift zum Schluss, dass das Ende der Clomiphencitrat (CC)-Ära in Sicht sei (FHA 2005; 3:16). Zwei Jahre später scheint es nun soweit zu sein, wie Kafy S. und Tulandi T. in einer Übersicht darlegen (Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2007; 19:248–252).

Aromatasehemmer

Auf der Suche nach Alternativen zu CC (enttäuschende Ergebnisse mit CC wegen grosser Diskrepanz zwischen positiver Ovulationsbilanz und niedriger Schwangerschaftsrate, wahrscheinlich bedingt durch eine periphere antiöstrogene Wirkung des CC an der Zervix und vor allem am Endometrium) stiess man auf die Aromatasehemmer (A), die ebenfalls per os gegeben werden können, einfach in der Anwendung und relativ günstig sind ohne nennenswerte Nebenwirkungen im Gegensatz zu CC! Die meisten Daten gibt es zu Letrozol (L). Im Vergleich zu CC findet man bei Letrozol-Patientinnen ein dickeres Endometrium und statistisch signifikante höhere Schwangerschaftsraten.

Wirkweise

Durch Hemmung der Aromatisierung reduziert sich die Östrogenproduktion. Als Folge davon steigt die FSH-Ausschüttung aus der Hypophyse, welche Ovarialfollikel stimuliert. Gleichzeitig reichern sich Androgene im Ovar an, da sie nicht mehr zu Östrogenen aromatisiert werden. Diese Androgene erhöhen wiederum die Sensitivität der Follikel für FSH (Verstärkung der FSH-Wirkung an den Follikeln).

Bei Frauen mit einem PCO-Syndrom, welche hohe E-Mengen produzieren, ist die Wirkung von Aromatasehemmern noch ausgeprägter. Im Gegensatz zu CC führen A nicht zu einer Downregulation der E-Rezeptoren und haben auch keine negative Wirkung am Endometrium. Ausserdem ist die Halbwertszeit von CC mit 5–7 Tagen sehr lang, was zu einer längeren zentralen E-Rezeptorblockierung führt. Demgegenüber beträgt die Halbwertszeit von L nur 45 Stunden.

Klinische Ergebnisse

In einer prospektiv randomisierten Studie verglichen Al-Fadhli et al (Fertil. Steril. 2006; 85:161–164) 2,5 mg Letrozol mit 5 mg zur Superovulation mit intrauteriner Insemination. Unter 5 mg war das Endometrium dicker, die Zahl der Follikel signifikant höher und die Schwangerschaftsrate pro Zyklus ebenfalls signifikant höher (26,3 % versus 5,9 %, $p < 0,05$). Es gab keine Mehrlingschwangerschaften. Kombiniert man L mit Gonadotropinen braucht es weniger Gonadotropine zur Ovulationsinduktion bei gleichbleibender Schwangerschaftsrate.

Kongenitale Missbildungen

Initial kamen Bedenken auf wegen einer möglicherweise erhöhten Inzidenz von kardialen Missbildungen nach Letrozol-Gabe. Dabei handelte es sich um eine Abstract-Präsentation, bei der die Autoren den outcome von 170 Kindern nach Letrozol-Stimulation untersuchten. Bei 20 gab es keinen follow up. Somit wurden 150 Kinder aus 130 Schwangerschaften mit einer Kontrollpopulation von 36000 Neugeborenen von low risk Schwangeren verglichen. Die Vergleichsgruppe war aber durchschnittlich 5 Jahre jünger. Die Autoren kamen zum Schluss, dass kardiale und ossäre Malformationen in der L-Gruppe höher seien. Das waren zwei Aortenstenosen und drei verschiedene Knochenanomalien. Mit ziemlicher Sicherheit hat diese Arbeit einen statistischen Typ-I-Irrtum. Tulandi R. et al (Fertil. Steril. 2006; 85:1761–65) verglichen Missbildungen von 911 Neugeborenen unter CC oder L. Schwere Missbildungen fand man in 1,2 % in der

L-Gruppe gegenüber 3 % in der CC-Gruppe. Kardiale Missbildungen waren signifikant höher in der CC-Gruppe (1,8 %), verglichen mit der L-Gruppe (0,2 %). Somit ist die Vermutung, dass Letrozol teratogen sei, unbegründet.

Anastrozol

In einer Studie (Al-Omari, W.R. et al. Int. J. Gynecol. Obstet. 2004; 85:289–291) wurden 2,5 mg L mit 1 mg Anastrozol verglichen. Dabei war das Endometrium mit L dicker (8,2 mm versus 6,2 mm), die Ovulationsrate (84 % gegen 60 %) und die Schwangerschaftsrate (18,8 gegenüber 9,7 %) signifikant höher mit L. Wahrscheinlich war die 1 mg-Dosis des Anastrozol zu niedrig.

Tamoxifen

Auch Tam, ein nonsteroidaler selektiver E-Rezeptormodulator, welcher im Gegensatz zu CC auch am Endometrium als Agonist der ER-Rezeptoren wirkt, wurde mit CC verglichen. Eine Metaanalyse fand aber keinen Unterschied zu CC, was die Ovulations- und Schwangerschaftsrate betraf.

PCO Syndrom und Ovulationsindikation

Ein PCOS findet man bei ca 75 % der Pat. mit anovulatorischer Infertilität. Da 50 bis 80 % der PCOS-Frauen eine Insulin-Resistenz aufweisen (Hyperinsulinämie) bietet

Kernaussagen

- Aromatasehemmer können heute Clomiphencitrat zur Ovulationsinduktion ersetzen.
- Befürchtungen einer erhöhten Inzidenz kongenitaler Missbildungen unter Aromatasehemmer haben sich nicht bestätigt.
- Die Ovulationsinduktion mit Aromatasehemmern ist eine „off label“-Indikation.

sich neben einer Gewichtsreduktion die Insulinspiegelsenkung an. So führt Metformin (1500–2500 mg/die) bei 80–95 % der Pat. mit Anovulation und PCOS zu regelmässigen ovulatorischen Zyklen.

Das laparoskopische „drilling“ (Bohren von Löchern) ins Ovar mit Elektronadel oder Laser war statistisch signifikant weniger wirksam als Metformin (Palomba S et al. Gynecol. Endocrinol. 2006; 22:329–335). Da das „drilling“ mit einem mindestens potentiellen postoperativen Adhäsionsrisiko oder Ovarialinsuffizienz (übermässige Nekrose durch das drilling) verbunden ist, steht es bei den therapeutischen Optionen beim PCOS erst an letzter Stelle.

Heute empfehlen wir beim PCOS eine Gewichtsreduktion gefolgt von Metformin plus Aromatasehemmer.

Schlussfolgerungen und Kommentar

Heute können Aromatasehemmer Clomiphencitrat zur Ovulationsinduktion ersetzen. Die meisten Daten gibt es zum Letrozol.

Die optimale Dosierung beträgt 5 mg/die (doppelt so hoch wie beim Mammakarzinom) während 5 Tagen (Zyklustag 3–7). L ist genauso wirksam wie Gonadotropine bei niedrigeren Kosten. Die Angst vor kongenitalen Missbildungen ist unbegründet. Letrozol plus Gonadotropine führten zu vergleichbaren Schwangerschaftsraten wie Gonadotropine allein, wobei aber die Gonadotropin-Dosis gesenkt werden kann. Anastrozol ist ebenfalls erfolgversprechend, wobei die richtige Dosierung noch gefunden werden muss (sicher wesentlich höher als 1 mg/die).

Aromatasehemmer sind bis heute nicht für die Indikation Ovulationsinduktion freigegeben. Somit handelt es sich um eine „off label“-Anwendung. Mit dieser haben wir

Geburtshelfer und Gynäkologen reiche Erfahrung (zB Misoprostol zur Zervixreifung und Geburtseinleitung und Nifedipin (Adalat®) zur Wehenhemmung.

Vor der Anwendung steht deshalb der „informed consent“

Michael K. Hohl

Mirena®: Wird die systemische Levonorgestrel-Wirkung unterschätzt?

Seit der Markteinführung der Levonorgestrel-haltigen Mirena® Intrauterinspirale vor Jahren hat sich dieses Behandlungsprinzip Antikonception bei der Therapie der Hypermenorrhoe und darüberhinaus auch zur Endometriumkontrolle bei Östrogenmonosubstitution bestens bewährt. Seine Wirkung wird nicht nur in der Patientenbroschüre sondern auch in vielen Praxis-Websites mit dem lokalen Wirkmechanismus des in die Gebärmutter eingebrachten Levonorgestrel im Sinne einer direkten Wirkung auf das Endometrium angegeben. Die Ovarialfunktion – so kann man im Arzneimittelkompendium Schweiz 2007 nachlesen – ist normal und normale natürliche Oestradiolspiegel werden aufrecht erhalten. Bei den unerwünschten Nebenwirkungen stehen dort in der 3-Monatsanalyse Schmierblutungen und Schmerzen im unteren Abdomen in den ersten drei Monaten im Vordergrund (32.1% bzw. 10.5%). Libidoverlust rangiert in dieser Liste mit <1% ganz am Ende der Liste.

Gerade mit diesem Thema, der Sexualität unter Mirena, beschäftigt sich eine kürzlich veröffentlichte Studie, die über einen Zeitraum von 5 Jahren randomisiert kontrolliert die Sexualität von Mirena-Trägerinnen gegenüber einem Vergleichskollektiv mit Hysterektomie vergleicht. Die Indikation zu diesem Vorgehen bestand in einer therapiebedürftigen Menorrhagie (BJOG 2007; 114:563–568). In dieser Studie wurden 236 Patientinnen randomisiert, 119 davon für die Mirena-Gruppe, 117 für

eine Hysterektomie. 117 bzw. 115 Frauen konnten nach 5 Jahren nachuntersucht werden. Das Durchschnittsalter betrug 43.1 +/- 3.2 Jahre und zwar in beiden Gruppen praktisch identisch. 84% in der Hysterektomie-Gruppe und 85% in der Mirena-Gruppe hatten zum Zeitpunkt des Studienbeginns eine bestehende sexuelle Partnerschaft. Die Sexualität wurde basierend auf einem modifizierten sexual scale Index nach 6 und 12 Monaten sowie nach 5 Jahren ausgewertet.

Ergebnisse

In der Hysterektomie-Gruppe kam es in der 6-Monatsanalyse zu einer statistischen Verbesserung der sexuellen Zufriedenheit ($p = 0.005$) und einer geringen Rate sexueller Probleme ($p = 0.002$) und nach 12 Monaten auf „Rückgang sexueller Probleme“ noch immer statistisch signifikant vorhanden. Bei der 5-Jahresvisite zeigte sich eine Verbesserung der sexuellen Zufriedenheit aus der Sicht des Partners, ebenfalls statistisch signifikant ($P = 0.004$).

In der Mirena-Gruppe ergab sich keine Änderung in der sexuellen Zufriedenheit oder bei sexuellen Problemen. Hingegen sank die Partnerzufriedenheit bei der 12-Monatsvisite und blieb auch nach 5 Jahren noch statistisch signifikant ($P = 0.001$).

In der Mirena-Gruppe hatten nach 5 Jahren 57 Frauen (48%) noch die Spirale in situ, bei 50 Frauen (42%) war der Uterus zwischenzeitlich entfernt worden, 10 Frauen kamen ohne Spirale zurecht.

Kommentar

Sicher ist diese Studie in ihrem Design nicht über jeden Zweifel erhaben. Statistisch signifikant, das betonen auch die Autoren dieser Studie in der Diskussion, muss nicht zwingend eine grosse klinische Bedeutung haben. Ausserdem ist die Auswertung über die Sexualität nicht sehr tieferschürfend, es fehlt die Analyse nach Ursachen der Sexualitätsveränderung sowohl bei der Frau als auch bei

ihrem Partner. Gleichwohl macht diese Studie einige Dinge, die in der klinischen Beratungssituation wichtig sind, deutlich. Beispielsweise geht aus einem Cochrane Report von 2005 klar hervor, dass wenn es um die Hypermenorrhoe geht, sowohl die Ballonthermoablation wie auch die transcervikale Endometriumsresektion einen besseren Einfluss haben auf den im Anschluss bestehenden Blutverlust, bei vergleichbarer Gesamtzufriedenheit. So weist die Cochrane-Analyse aber ganz klar auf die höhere Inzidenz Nebenwirkungen innerhalb eines Jahres hin. Genau dieser Punkt wird aber in der täglichen Praxis unterschätzt. Keineswegs sollte man nämlich die Mirena® als rein lokal wirkendes IUD betrachten. Die gemessenen Serumspiegel des Levonorgestrels betragen laut einer Studie aus dem Jahr 2003 im Mittel immerhin 511 pmol/l, bei einigen Patienten sogar mehr als 1000 pmol/l (Fertil. Steril. 2003; 79:963–969), was offensichtlich den Serumspiegel von Levonorgestrel von 2 Minipillen (Microlut®

mit 0.03 mg Levonorgestrel-Inhalt) entspricht. Damit sind aber auch die immer wieder beschriebenen systemischen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, depressive Stimmungszustände, Brustspannen, Haarwachstum, Akne und zuletzt auch der negative Einfluss auf die Sexualität hinreichend geklärt.

Fazit

Die hier vorgelegten Ergebnisse sind weit davon entfernt, den generellen Nutzen des Mirena-Systems, sei es für die Antikonzepation oder für die Behandlung der Hypermenorrhoe, grundsätzlich in Frage zu stellen. Gerade aber dann, wenn Mirena zur Behandlung der Hypermenorrhoe eingesetzt wird, braucht es offensichtlich vom behandelnden Arzt etwas mehr Aufmerksamkeit. Die über die systemische Wirkung des Levonorgestrels induzierten Nebenwirkungen mögen nämlich auf der Ebene der Patientin sehr schnell überdeckt sein, durch den positiven Effekt fehlender anämisierender Blutungen. Aktives Nachfragen ist angesagt, zumal da es neben der Hysterektomie zunehmend bessere Methoden der endometrialen Verödung wie z.B. Nova Sure® gibt, welche definitiv keine hormonellen Nebenwirkungen besitzen. Der Cochrane Report zeigt aber auch, dass man mit Gestagen-bezogenen Nebenwirkungen rechnen muss.

Bernhard Schüssler

Kernaussagen

- Im Vergleich zur Hysterektomie hat die Behandlung der Hypermenorrhoe mit der Levonorgestrel-haltigen Intrauterinspirale Mirena® den Nachteil signifikant verschlechterter Parameter der Sexualität.
- Ca. 40% der Mirena-Trägerinnen sind nach 5 Jahren hysterektomiert.
- Die systemische Wirkung des in der Spirale vorhandenen Levonorgestrel könnte möglicherweise nicht in der Beratungssituation vor Einsetzen der Mirena® Spirale bzw. bei der Beurteilung von hormonabhängigen Nebenwirkungen danach unterschätzt werden.
- Gemessene Levonorgestrel-Spiegel im Serum können sich durchaus auf dem Niveau bewegen, dem die tägliche Einnahme zweier Levonorgestrel-Mikropillen pro die entspricht.

Wussten Sie schon ...

..., dass das späte Abnabeln (frühestens nach einer Minute) Vorteile für das Neugeborene hat?

In einem Editorial des British Medical Journals (Br.Med.J. 2007; 335:312) befürwortet A. Weeks ein spätes Abnabeln.

Frühes Abnabeln und Durchtrennen der Nabelschnur hingegen ist weit verbreitet. Es ist Teil des sog. „aktiven Managements“ der Plazentarperiode (gemeinsam mit Uterotonika und „Cord-traction“) zur Prophylaxe postpartaler Blutungen. Als Teil dieser Trias wurde frühes Abnabeln praktiziert ohne gross über den Sinn zu reflektieren. Was weiss man über das Abnabeln? *Für die Mutter:* Frühes Abnabeln hat keinen Einfluss auf eine Plazenta-Retention oder Atonie-Blutung. Eine Cochrane-Analyse identifizierte lediglich Oxytocin als einzigen Schutzfaktor dieser Trias. *Für das Kind:* Unmittelbar nach der Geburt fliesst oxygeniertes Umbilikalblut

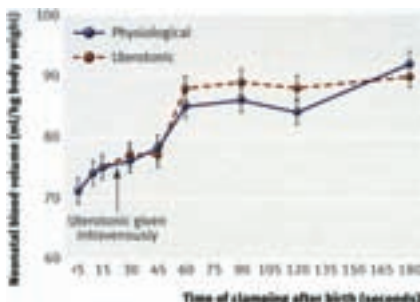


Abb. 1. Veränderung des neonatalen Blutvolumens mit Zeit bis zum Abnabeln

zum Neugeborenen. Beim ersten Atemzug saugt der negative intrathorakale Druck Blut aus der Nabelschnurvene in die Lunge. Bis zum Abnabeln der Nabelschnur fliesst so noch bis zu 19 ml/kg oder 21 % des gesamten neonatalen Blutvolumens aus der Nabelschnur zurück! (Abb. 1)

$\frac{2}{3}$ der „Transfusion“ erfolgt in der ersten Minute. Uterotonika beschleunigen dies, genauso wie die Lage des Kindes (zB 40 cm tiefer als die Plazenta). Beim Neugeborenen bessert die Autotransfusion doch erheblich den Eisenstatus und erhöht den Hämokrit. Befürchtungen, dass dies eine Polycythämie und Hyperbilirubinämie fördern könnte, sind durch Studien entkräftet worden. Für frühgeborene Kinder ist die günstige Wirkung dieser Autotransfusion noch wichtiger (weniger Anämien, intraventrikuläre Blutungen). Eine spezielle Gruppe (wachstumsreduzierte Kinder) profitiert wahrscheinlich nicht, evtl. ist sie sogar eher gefährlich (da bereits eine Hypoxie-induzierte Polycythämie besteht).

Kommentar

Der Nutzen des späten Abnabelns ist wissenschaftlich gut belegt. Wie soll man praktisch vorgehen? Bei der vaginalen Geburt ohne weiteres 3 Minuten mit dem Abnabeln warten (aus verschiedenen Gründen aber eher nicht 40 cm tiefer als die Plazenta).

Ich massiere oft die Nabelschnur Richtung Neugeborenes (keine Evidenz vorhanden!). Bei der Sectio: Kind absaugen, dabei das Neugeborene in ein warmes Tuch einwickeln, bis man dann evtl. Nabelschnurmassage macht.

m.k.h.

..., dass die Versorgung der Hysterotomie beim Kaiserschnitt signifikant mehr Symptome auslöst, wenn man dafür den Uterus vor die Bauchwand stellt statt ihn in situ zu belassen ?

Übelkeit und Erbrechen waren die primären Outcome-Parameter in dieser randomisiert-kontrollierten single-blind Studie bei jeweils 40 elektiven Kaiserschnitten. Zusätzlich wurden Tachykardie und Hypotension als Kreislaufparameter sowie Operationszeit und Blutverlust verglichen. Um anästhesiebedingte Faktoren auszuschliessen, wurde die zum Einsatz kommende Spinalanästhesie auf höchstem Niveau standardisiert. Ergebnis: Übelkeit und Erbrechen waren während und auch 3 Minuten nach der Naht des externalisierten Uterus um das dreifache erhöht (OR 2.95; CI 1.04-8.34; 38 % versus 18 %; P=0.04). Schmerzen und Hypotension waren in diesem Kollektiv ebenfalls höher, allerdings ohne statistische Signifikanz zu erlangen. Blutverlust und OP-Dauer unterschieden sich in beiden Gruppen



Symposium

Fortpflanzungsmedizin aktuell

Inhalt des Symposiums ist ein „Update“ über aktuelle Fragen der Fortpflanzungsmedizin für die praktisch tätigen Gynäkologinnen und Gynäkologen.

Donnerstag, 29. Mai 2008, 14–18.00 Uhr
Hörsaal Kantonsspital Baden
anschl. Apéro-Bufferet

Bitte reservieren Sie sich schon heute dieses Datum.

Auskünfte:

Frau Lena Erismann
Chefarztsekretärin, Frauenklinik
Kantonsspital Baden
Tel. 056/486 3502
mail: lena.erismann@ksb.ch

PROGRAMM

- Follikelstimulation in der Praxis in der Ära nach Clomiphen. Neuester Stand. der Dinge. Was ist in der Praxis möglich?
- Abklärung des männlichen Faktors: Was sind „facts“ und was „fictions“? Was sagt uns ein Spermiogramm? Was sind überflüssige andrologische Untersuchungen?
- Diagnostik des tubo-peritonealen Faktors: Fallstricke und Überraschungen. Abgrenzung zwischen Hysterosalpingographie, Sono-Hysterosalpingogramm und Laparoskopie mit **Live-Demonstration**.
- Molekularbiologie und Sterilitätsdiagnostik: Was muss ich heute wissen?
- Wie beeinflusst das zunehmende Alter der Kinderwunschpatientinnen unser Vorgehen in der Praxis und im Zentrum?
- Interessante Fälle und „Knacknüsse“ aus der Praxis mit interaktiver Diskussion.

Prof. Dr. Michael K. Hohl

mit dem Team des Kinderwunschzentrums Baden



statistisch nicht (Obstet. Gynecol. 2007; 110:570–575).

Kommentar

Die Luxation des Uterus vor die Bauchwand führt offensichtlich zu einer Irritation des Peritoneums, auch wenn eine gut sitzende Spinalanästhesie angelegt ist. Will man also heute den Ansprüchen der Gebärenden in Bezug auf Wohlbefinden und Lebensqualität genügen, dann kommt dieser Studie für diejenigen erhebliche Bedeutung zu, die bis anhin den Uterus zur Naht der Hysterotomie nach aussen gestellt hatten. Aber auch dann, wenn man bereits die in situ Technik durchführt, könnte diese Studie etwas bieten. Der Durchführung der Spinalanästhesie wurde nämlich grösste Sorgfalt gewidmet, mit dem Ziel, möglichst viele anästhesiebedingten Ursachen wie Übelkeit, Erbrechen und Kreislaufreaktion auszuschalten. Vielleicht findet sich dort etwas, was sich zum Wohle der Patientin verbessern lässt. b.s.

..., welches aktuell die beiden größten Probleme des englischen Gesundheitswesens sind?

Nach Ansicht von Liam Donaldson, Chief Medical Officer, sind dies die **mangelhafte Händedesinfektion** in Krankenhäusern und der chronische **Mangel an Spenderorganen**. Nach aktuellen Untersuchungen halten

sich die Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen in Krankenhäusern in weniger als 60 % an die Richtlinien zur Händedesinfektion. Man hat deshalb eine Studie gestartet in der die Patienten die Krankenhaus Mitarbeiter zur Händedesinfektion auffordern sollen, in der Hoffnung dies habe einen positiven Einfluss auf das Verhalten der ärztlichen und pflegerischen Mitarbeiter. (BMJ 2007;335:113)

Kommentar

*Traurig aber wahr. Es wäre doch mehr als peinlich, wenn Patientinnen nach einer Untersuchung fragen, warum wir uns nicht die Hände desinfizieren. Der edukative Effekt aber dürfte hoch sein. Um die Krankenhausinfektionen zu reduzieren, will in Deutschland das Bundesgesundheitsministerium 2008 die „Aktion Saubere Hände“ unterstützen (**siehe auch FHA 3/07**). Außerdem finanziert das Ministerium die Untersuchung von Infektionsdaten („HAND-KISS“), an der mehr als 250 Krankenhäuser in Deutschland teilnehmen. Nach Schätzungen infizieren sich rund 3,5 % der 16 Millionen stationär behandelten Patienten in Deutschland, das heißt hochgerechnet treten jährlich rund 500.000 bis 800.000 Krankenhaus-Infektionen auf. 25 % der nosokomialen Infektionen könnten durch geeignete Maßnahmen wie Händedesinfektion vermieden werden. Man glaubt, im internationalen Vergleich sei diese*

Rate in Deutschland „sehr gering“. Das Verbesserungspotential allerdings wäre sehr hoch. h.p.s.

..., dass Lungenmetastasen eines uterinen Leiomyosarkoms unter einem Aromatasehemmer vollständig verschwanden?

Die Autoren berichten über eine 45jährige Patientin, bei welcher primär eine Hysterektomie und Adnexektomie bei stark vergrössertem Uterus durchgeführt wurden. Histologisch ergab sich ein Leiomyosarkom mit Infiltration des Myometriums und Parametriums der Zervix und der Serosa uteri. Die Patientin erhielt postoperativ 3 Zyklen adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Doxorubicin gefolgt von 3 Zyklen Carboplatin und Doxorubicin. Der follow up beinhaltete u.a. 6-monatliche CT-Scans. Drei Jahre später fand man beim Routine-CT Scan multiple Lungenherde zwischen 2 bis 3 mm und 1 cm Grösse. Die Pat. lehnte eine weitere Chemotherapie ab. Da man im Primärtumor seinerzeit immunhistochemisch Oestrogenrezeptoren (Positivität von mehr als 90 % der Tumorzellen) nachweisen konnte, schlug man eine Therapie mit Anastrozol (Arimidex® AstraZeneca) 1 mg/die vor. Vier Monate später zeigte sich im CT ein allgemeiner Rückgang der metastatischen Tumorknoten, die kleineren waren schon völlig verschwunden.

Ein Jahr nach Therapiebeginn waren keine Lungenmetastasen mehr nachweisbar (Gesamtkörper CT). (Hardmann M.P. et al. Obstet. Gynecol. 2007; 110:518)

Kommentar

Fortgeschrittene, rezidivierende oder metastatische Leiomyosarkome des Uterus haben prinzipiell eine schlechte Prognose und wenig therapeutische Optionen. Für den adjuvanten Ansatz gibt es keinerlei gute Daten. Das gleiche gilt für eine adjuvante Strahlentherapie. Beim metastasierenden Sarkom wird häufig eine Kombinations-Chemotherapie, beinhaltend Anthracycline empfohlen. Die Ansprechrate beträgt etwa 25–50 %, aber die mittlere Wirkdauer, bis es zu einer weiteren Progression kommt, dauert selten mehr als 6 Monate und ein „survival benefit“ konnte bisher auch nicht nachgewiesen werden.

Verschiedene andere Autoren haben gezeigt, dass ein erheblicher Anteil von Leiomyosarkomen Oestrogenrezeptoren exprimiert. Das gleiche gilt übrigens für benigne Leiomyome, welche vermehrt Aromatase p450 exprimieren und deshalb wahrscheinlich einen Wachstumsvorteil gegenüber dem umgebenden Myometrium haben. Der vorliegende Case-Report ist der erste Hinweis, dass Aromatasehemmer u.U. auch bei neoplastischen Prozessen wie den Sarkomen eingesetzt werden können.

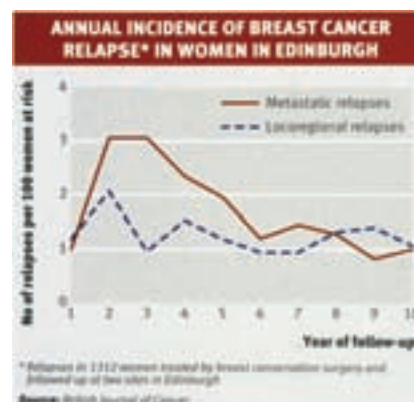
Der beobachtete Verlauf unter Aromatasehemmern ist recht dramatisch und erinnert uns an die eigenen Erfahrungen bei 2 Pat. mit in die Lunge metastasierendem Endometriumphakarzinom. Beide erhielten eine hochdosierte Gestagen Therapie. Wir beobachteten die Regression und das völlige Verschwinden dieser Metastasen nun seit weit über 5 Jahren. Natürlich kann man aus einer Einzelbeobachtung keine validen Schlüsse ziehen. In verzweifelten Situationen wie in der vorliegenden, scheint mir jedoch beim Nachweis einer hohen ER-Expression ein Versuch mit Aromatasehemmern in Anbetracht fehlender Alternativen bedenkenswert. m.k.h.

..., dass der für Brustkrebspatientinnen üblicherweise empfohlene Nachsorgezeitraum von 3–5 Jahren wohl doch zu kurz ist?

Eine Studie in Edinburgh zeigt, dass zwar das Risiko der Fernmetastasierung nach 3 Jahren kontinuierlich abnimmt, die Rate der Lokalrezidive auch nach 10 Jahren noch bei 1–1.5 % liegt und damit nach dem dritten Jahr praktisch gleich bleibt.

Kommentar

Eine sicher sinnvolle Erinnerung daran, dass ein Lokalrezidivrisiko über viele Jahre hinweg bestehen bleibt. Die Früherkennung des Lokalrezidivs ist für die operative



(aus BMJ 2007;334:1240)

Therapie von großer Bedeutung. Bei einer regelmäßigen Nach(Vor-)sorge durch Frauenärzte sollte die Erhebung des Lokalbefundes eigentlich selbstverständlich sein.

h.p.s.

..., dass ausländische Privatunternehmen zunehmend den Gesundheitsmarkt der Schweiz entdecken?

Nach dem Verkauf der Hirslanden Kliniken an den südafrikanischen Krankenhauskonzern Medi-Clinic übernimmt nun der schwedische Gesundheitskonzern Capio die Mehrheit an der Genfer Unilaps-Gruppe. Hinter beiden Transaktionen stehen Private Equity Unternehmen.

Kommentar

Und die Schweizer Banken haben dabei geholfen.

h.p.s.

Dr. Bettina à Porta
Dr. Jacqueline Stutz
Dr. Hans-Rudolf Brunner
Prof. Michael K. Hohl

Perioperative Medizin und Frauenklinik
Kantonsspital Baden
CH 5404 Baden

Massive Fruchtwasserembolie

Die Fruchtwasserembolie ist eine seltene, aber akut lebensbedrohliche Komplikation in der Schwangerschaft, unter der Geburt oder postpartal. Fruchtwasser tritt über venöse Gefässe in den mütterlichen Kreislauf ein und löst eine anaphylaktoide Reaktion aus mit Entwicklung einer kardiopulmonalen Dekompensation und disseminierten intravasalen Koagulopathie. Die mütterliche Mortalität ist mit 30–90 % relativ hoch. Häufig sind auch hypoxiebedingte irreversible neurologische Defizite.

Im Mai dieses Jahres ist bei einer Patientin unter der Geburt am Kantonsspital Baden eine schwere Fruchtwasserembolie aufgetreten. Nur durch eine optimale Zusammenarbeit zwischen Geburtshelfer- und Anästhesieteam konnte sowohl die Mutter als auch das Neugeborene gerettet werden.

Falldarstellung

Geburtshilflicher Verlauf

Bei einer 30-jährigen II. G / II. P wurde auf deren Wunsch hin eine Einleitung in der 40 + 5 SSW indiziert. Es bestand ein Zustand nach Spontangeburt 2005 mit postpartaler Curettage bei unvollständiger Plazentalösung. Nach vaginaler Einlage von Prostaglandinen (Propess®) Einsetzen von zunehmenden, häufigen Wehen nach einer Latenzphase von 12 Stunden.

Verlegung in die Gebärdabteilung nach spontanem Blasenprung bei Muttermund 3 cm, vorangehendem Teil -2. Die Patientin wirkt sehr angespannt und neigt zur Hyperventilation. Fetale Bradykardie bei Muttermund 4 cm, vorangehender Teil interspinal. Panikartiger Zustand der Patientin, sie äussert Sehstörungen, hyperventiliert. Bei anhaltender kindlicher Bradykardie Entscheid zum Notfallkaiserschnitt. Nochmalige vaginale Untersuchung.

Muttermund vollständig, vorangehender Teil +1: Deshalb nun Vakuumentbindung, gute kindliche Adaptation (Apgar Score 5/7/7, pH arteriell 7.19, pH venös 7.36). Die Patientin ist zu diesem Zeitpunkt nicht mehr führbar, Spastizität beider Arme, Schaum vor dem Mund. Starke vaginale Blutung in der Plazentarperiode. Entscheid zur Intubation bei nicht mehr beherrschbarer Blutung, Hb 15 Min. postpartal 5.5 g/dl. Nachcurettage und Versorgung eines Zervixrisses. Bei weiterhin massivster Blutung Entscheid zur postpartalen Hysterektomie.

Intraoperativer Verlauf

Es erfolgte die Laparotomie zur Hysterektomie. Die erste Gerinnungskontrolle 40 min nach Beginn der Blutung zeigte einen Quick <12 % (ungerinnbar) und einen weiteren Hb-Abfall auf 3,6 g/dl. Parallel zur Massivtransfusion mit 18 Erythrocyten-Konzentraten, 17 Beutel Fresh Frozen Plasma (FFP) und einem Thrombozytenkonzentrat wurden isolierte Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen 3g, Prothrombinkomplex 3000IE) (Tab. 1) verabreicht. Während dieser Massnahmen erfolgte die Laparotomie und supravaginale Hysterektomie.

Bei persistierender diffuser Blutung wurde einmalig rekombinanter Faktor VIIa (NovoSeven®) 4,8 mg eingesetzt. Unter diesen Massnahmen reduzierte sich die Blutung vorerst. Nach Verschluss der Bauchdecken blutete die Pat. weiter diffus aus der Vagina. Eine Inspektion ergab keine arteriellen Blutungsstellen. Mit 3 Bauchtüchern wurde die Vagina straff nach kranial hin austamponiert, worauf die Blutung zum Stehen kam.

Tab. 1. Intraoperativer Blut- und Gerinnungsersatz

| | |
|--------------------------|---------|
| • Fresh frozen Plasma | 17 |
| • Erythrozytenkonzentrat | 18 |
| • Thrombozytenkonzentrat | 1 |
| • Beriplex® | 4000 IE |
| • Fibrinogen | 3 g |
| • NovoSeven® | 4.8 mg |



Abb. 1. Röntgen-Thoraxbild unmittelbar postoperativ

Gegen Ende der Operation musste der Kreislauf mit Noradrenalin 10 µg/min unterstützt werden. Die Oxygenation war jederzeit problemlos. Nach der Operation wurde die Patientin auf die Intensivstation verlegt.

Initialer Verlauf Intensivstation

Auf der Intensivstation wurden in den ersten 3 Stunden nochmals 2 Thrombozyten-, 3 FFP- und ein Ec-Konzentrat verabreicht, danach war die Blutung und die Gerinnung klinisch und labormässig stabil: Hb 9,7 g/dl, Quick 72 %, Thrombocyten 69'000/µl. Wegen eines zunehmenden alveolären Lungenödems wurde Furosemid (Lasix®) ohne Erfolg verabreicht. (Abb. 1 und 2)

Reanimation

Rund 8 Stunden nach der Geburt wurde die Patientin zunehmend hypoton und tachykard. Weitere Volumenzufuhr mittels FFP führte zu keiner Besserung und das Noradre-

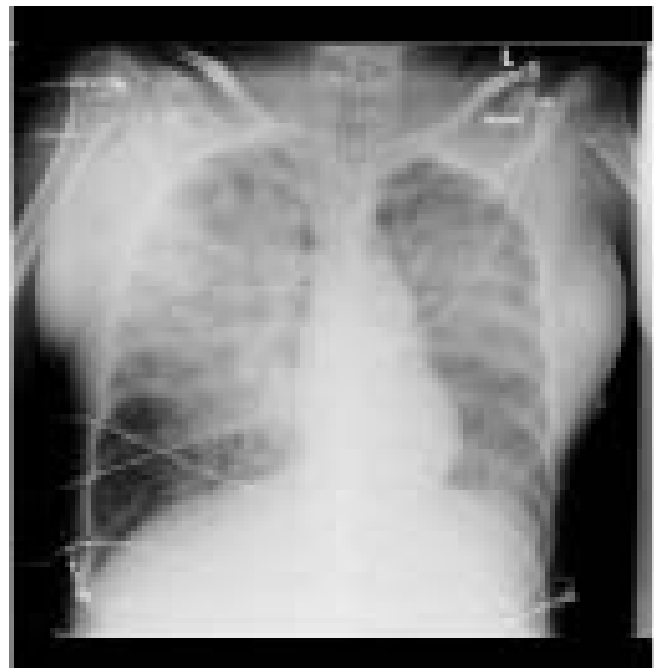


Abb. 2. Röntgen-Thoraxbild 4 Stunden nach Ende der Operation

nalin musste bis 45 µg/min gesteigert werden. Zusätzlich wurde über den Trachealtubus literweise gelbes Sekret abgesaugt. Die Oxygenation verschlechterte sich deutlich unter BIPAP-Beatmung (pO₂ 43 mmHg bei 100 % FiO₂). Bei zunehmendem Verdacht auf eine Fruchtwasserembolie wurde eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Diese ergab eine schwere pulmonal-arterielle Hypertonie (50 mmHg), Hypokinesie septal, lateral und anteroapikal, sowie eine erst mässig eingeschränkte linksventrikulären Funktion (EF 45 %). Sofort wurde die kardiale Unterstützung mittels Dobutamin 50 µg/min begonnen. Trotzdem kam es zwei Stunden später zu einem Kreislaufstillstand. Bei einer pulslos elektrischen Aktivität im EKG wurde während 3 Minuten mechanisch reanimiert und 1mg Adrenalin verabreicht. Damit konnte wieder ein suffizienter Kreislauf erreicht werden. Das Dobutamin wurde auf 200µg/min erhöht und zur Rechtsherzunterstützung zusätzlich Adrenalin 10µg/min

Tab. 2. Symptome einer massiven Fruchtwasserembolie

- Neurologische Symptome
 - Sehstörungen, Verwirrtheit, Krämpfe
- Fetal Distress (CTG)
- Massive Gerinnungsstörung
 - Total 50 FGP, 30 Ec, 9 Tc, 4000 IE Beriplex, Novoseven
- Massives Lungenödem
- Kardiogener Schock
 - Rechts- und Linksherzversagen
 - Kardiopulmonale Reanimation (3 min CPR)
 - Hypotension

eingesetzt. Die kardiale Situation wurde mittels PICCO®-Katheter monitorisiert.

Weiterer Verlauf

Innerhalb der nächsten 12 Stunden stabilisierte sich die kardiale und pulmonale Situation zunehmend. Die Patientin war die ersten Tage nach der Massivtransfusion noch stark volumenbedürftig.

Am 4. postoperativen Tag konnten alle Katecholamine gestoppt werden. Die Verlaufsechokardiographien zeigten eine normale Herzfunktion. Das alveoläre Lungenödem war innert 2 Tagen regredient, die Patientin konnte am 6. postoperativen Tag erfolgreich extubiert werden. Erfreulicherweise ergaben sich keine neurologischen Defizite. Einzig eine psychische Dekompensation mit Angststörung und vorübergehenden Halluzination musste therapiert werden. Auch das Neugeborene hat sich bisher normal entwickelt.

Fruchtwasserembolie

“Amniotic Fluid Embolism remains unpredictable, unpreventable and without specific treatment.”

Die Fruchtwasserembolie (FWE) ist ein seltenes Ereignis (Inzidenz USA ca. 1:30'000) mit hoher Mortalität

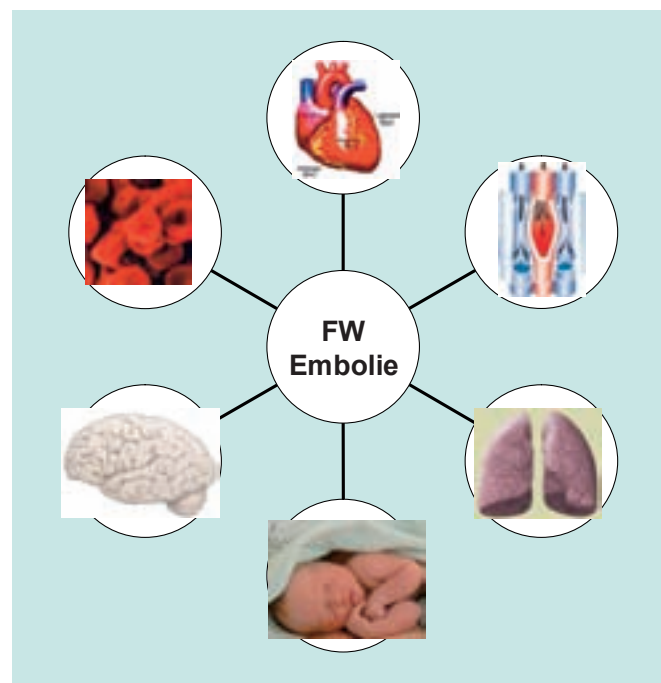


Abb. 3. Auswirkung der Fruchtwasserembolie auf Mutter und Kind

(30–90 %). Sie tritt vor allem während oder kurz nach der Geburt auf.

Typischerweise kommt es peripartal zu einer plötzlichen und fulminanten kardiopulmonalen Dekompensation. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine schwere Gerinnungsstörung. 50 % der Patientinnen versterben in der ersten Stunde nach Beginn der Symptomatik. Beim Überleben bleiben nicht selten irreversible neurologische Defizite.

Die Pathophysiologie ist grösstenteils noch unklar. Die FWE wird auch als **anaphylaktoides Syndrom der Schwangerschaft** bezeichnet, da es Hinweise gibt, dass fetale Antigene oder Mediatoren im Fruchtwasser die Symptomatik auslösen können.

Das Fruchtwasser tritt über endozervikale Venen, die Plazentainsertionsstelle, uterine oder vaginale Traumata

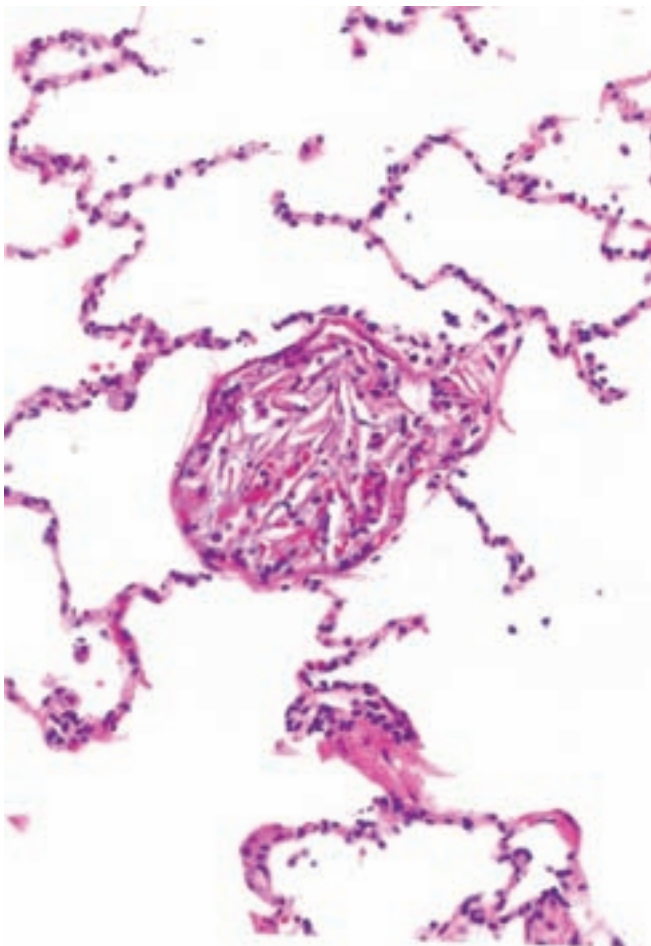


Abb. 4. Histologie Fruchtwasserzellen in der mütterlichen Lunge

in den mütterlichen Kreislauf ein. Dies führt im Tiermodell zu einem Verschluss der Lungenarterien mit Entwicklung einer pulmonal-arteriellen Hypertonie und Rechtsherzversagen. Darauf folgt eine Linksherzinsuffizienz, die zum Bild des kardiogenen Schocks führt. Eine Vasodilatation der peripheren Gefäße verstärkt die Hypotension zusätzlich. Gleichzeitig können schwere Arrhythmien bis Kammerflimmern und Asystolie auftreten. Pulmonal kommt es wegen eines Ventilation-/Perfusions-„Mismatch“ zu einer Hypoxie, die sich klinisch meist als

Tab. 3. Differentialdiagnose der Fruchtwasserembolie

- Klinische Diagnose
- Ausschlussdiagnose
- Daran denken!
- Differentialdiagnosen
 - Lungenembolie/Luftembolie
 - Postpartale Blutung
 - Eklampsie/Epilepsie
 - Anaphylaktischer Schock
 - Sepsis
 - Aspiration
 - Myokardinfarkt
 - Transfusionsreaktion (TRALI)
- Bestandteile Fruchtwasser in Autopsie oder Proben aus Pulmonalkatheder sind nicht pathognomonisch

Tab. 4. Therapie

- Symptomatisch (und schnell)
 - Hypoxie: O₂/Intubation/Beatmung (PEEP)
 - Kardiogener Schock: Inotropika (Dobutrex)
 - Hypotension: Katecholamine (Noradrenalin), (Volumen)
 - Blutung/Gerinnungsstörung: Transfusion, OP
 - Intensivstation: ausgedehntes Monitoring incl. PICCO oder Pulmonalkatheder
 - Kind: sofortige Geburt

Dyspnoe manifestiert. In 70 % der Patientinnen entsteht durch ein „Capillary Leak“ ein Lungenödem. Seltener kann ein Bronchospasmus auftreten.

Meist erst nach den kardiopulmonalen Symptomen (aber nicht immer, cf unsere Casuistik) entwickelt sich in 80 % eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) mit Verbrauch der Gerinnungsfaktoren. Dies kann zu einer massiven Blutung führen.

Neurologische Symptome wie tonisch-klonische Krämpfe und unspezifische Symptome (Schüttelfrost, Übelkeit, Agitation) können jederzeit auftreten.

Die mütterliche Dekompensation geht einher mit einem fetal distress, die Mortalität des Feten beträgt bis zu 60 %. (Tab. 2 und Abb. 3)

Die einzelnen Symptome können sehr unterschiedlich stark ausgeprägt sein, ebenso der Ablauf der Symptomatik.

Diagnose

Die Diagnose ist schwierig. Fruchtwasserbestandteile können auch bei Patientinnen ohne klinische Zeichen der FWE im mütterlichen Kreislauf nachgewiesen werden, sodass weder Bestandteile von Fruchtwasser in der Autopsie, noch Proben aus dem Pulmonalkatheter eine FWE beweisen (Abb. 4).

Deshalb ist die FWE eine Ausschlussdiagnose. Bei schwerem peripartalem Schock und Hypoxie muss daran gedacht werden. Es scheint aber auch schwächer ausgeprägte Formen der FWE zu geben.

Die nicht eindeutige Diagnosestellung erklärt die unterschiedlichen Angaben über die Inzidenz und die Mortalität der FWE. (Tab. 3)

Therapie

Hier steht eine optimale Oxygenierung zur Vermeidung einer kardialen und cerebralen Ischämie, der rigorose Blut- und Gerinnungsersatz sowie ein inotroper Support im Vordergrund.

Es muss schnell und symptomatisch therapiert werden (Tab. 4).

Wichtig ist zudem eine sofortige Geburt des Kindes. Auf der Intensivstation ist ein erweitertes Monitoring inclusive PICCO®- oder Pulmonalkatheter angezeigt.

Kommentar

In diesem Fall lagen alle wichtigen Symptome der Fruchtwasserembolie vor.

Noch vor der Geburt begannen die neurologischen Symptome (Sehstörungen, Verwirrtheit, Krämpfe). Darauf folgte der „fetal distress“. Gleichzeitig manifestierte sich die massive Gerinnungsstörung wegen einer DIC (Disseminierte intravasale Gerinnung).

Wahrscheinlich mitentscheidend für den günstigen Verlauf war hier die sehr frühe Intubation der Pat. mit jederzeit optimaler Oxygenierung. Die unverzügliche Beseitigung der Hauptblutungsquelle (Hysterektomie), der rigorose, rasche Blut- und Gerinnungsersatz (auch der Einsatz von NovoSeven® war in dieser Situation indiziert und führte hier zu einer klinischen Verbesserung der diffusen Blutungsneigung) sowie die inotrope Unterstützung trugen im Wesentlichen dazu bei, eine schwere kardiale und zerebrale Ischämie zu vermeiden. In unserem Fall hat die von Beginn an rasche Kommunikation und Zusammenarbeit zwischen Geburtshelfern, Anästhesisten und Intensivmedizinern zum glücklichen Verlauf beigetragen. Nur wenn sehr früh alle intensiv-medizinischen und chirurgischen Massnahmen Hand in Hand durchgeführt werden, hat man in diesen Fällen eine Chance.

Die kardiopulmonale Dekompensation war initial nur moderat ausgeprägt. Verzögert kam es auf der Intensivstation zum kardiogenen Schock mit Rechts-, Linksherzversagen und Reanimation. Dieses zweizeitige Auftreten der Symptomatik der FWE wurde mehrfach beschrieben. Dabei wird postuliert, dass atypische Fruchtwasserbestandteile wie Leukotriene oder Arachnoidonsäuremetaboliten die klinischen Symptome auslösen. Zusätzlich kann es zu einer immunologischen Reaktion auf fetale Antigene kommen, sodass die Symptome in zeitlichem Abstand zum Eintritt des Fruchtwassers in den mütterlichen Kreislauf auftreten können. Diese Abläufe sind jedoch noch Gegenstand der Forschung.

Literatur

erhältlich bei den Verfassern.

Prof. Arthur R. von Hochstetter
Pathologie Institute Enge
CH 8027 Zurich

Noduläre Fasziiitis der Vulva

Umschriebene Schwellungen der Weichteile im Bereich der Vulva sind häufig entzündlicher und/oder zystischer Natur. Bartholin'sche oder andere epitheliale Zysten und Abszesse bieten klinisch und pathologisch keine grösseren diagnostischen Schwierigkeiten. Bei eigentlichen Neoplasien aber erschwert ein breites morphologisches Spektrum von spindel- oder epitheloidzelliger Populationen in faserreichem oder myxoidem Stroma die Beurteilung der Dignität. Die im weiblichen Perineum eigenständig auftretenden Neoplasien, zB das benigne Angiomyofibroblastom, das zelluläre Angiofibrom, das aggressive Angiomyxom, müssen angesichts ihrer eigenständigen Dignität und Prognose als solche erkannt und von den geläufigeren mesenchymalen Tumoren und Sarkomen der allgemeinen Weichteile unterschieden werden (Tabelle 1).

In diesem Spannungsfeld ist die Gefahr gross, eine pseudosarkomatöse Läsion als maligne zu verkennen. Dies trifft vor allem auf die noduläre Fasziiitis (NF) zu, die häufigste Form der pseudotumoralen reaktiven Läsionen des Bindegewebes überhaupt [1, 2]. Dabei handelt es sich um eine rasch auftretende Schwellung, die angesichts reger proliferativer Aktivität ihrer (myo)fibroblastären Zellpopulation als maligne fehleingeschätzt werden kann.

Tab. 1. Art-/Typeinteilung umschriebener Raumforderungen in Perineum / Vulva

| | |
|-------------------------|---|
| • entzündlich | |
| • zystisch | |
| • proliferativ | |
| Ort-spezifisch | Angiomyofibroblastom zelluläres Angiofibrom aggressives Angiomyxom |
| nicht Ort-spezifisch | Lipom Neurofibrom Leiomyom Sarkome (MFH, Leiomyosarkom, MPNST, Synovialsarkom, etc) |

Ausgehend von Faszien tritt die NF vor allem im Bereich der oberen Extremität und des Rumpfes auf, kommt aber in verschiedenen anderen Lokalisationen vor. 12 Fälle von NF im Bereich der Vulva sind in der Literatur beschrieben [3, 4]. In unserem Untersuchungsgut sind in den letzten Jahren 3 Fälle von NF der Vulva eingegangen, darunter ein Konsiliarfall in welchem die Bestätigung der Verdachtsdiagnose eines malignen fibrösen Histiocytems (MFH) gefragt war. Die 35-jährige Patientin war bereits für eine radikale Vulvektomie vorgesehen.

Klinik

Unsere 3 Fälle betreffen Patientinnen von 27, 35 und 53 Jahren. In allen waren rasch wachsende schmerzlose

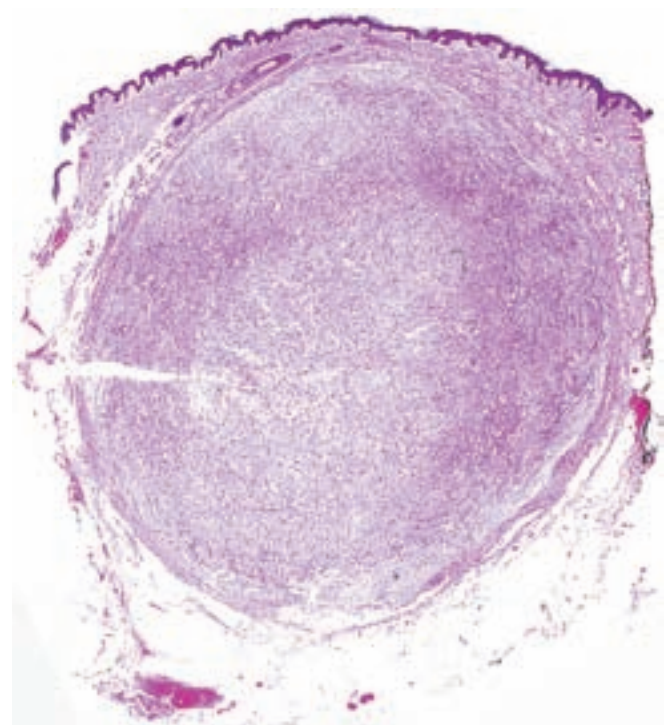


Abb. 1. 53 jährige Patientin. Umschriebener dermaler Knoten, zentral locker, peripher zellreicher

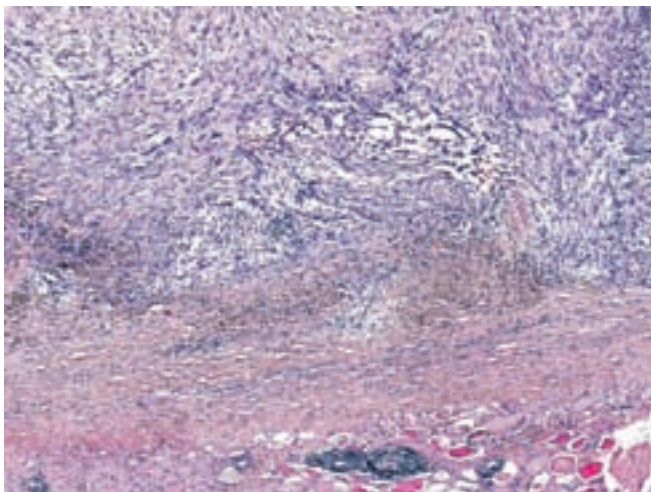


Abb. 2. Einseitige Begrenzung der Läsion durch eine vorbestehende Faszie

Schwellungen im Bereich der Vulva aufgetreten, klinisch imponierend als Bartholin'sche Zyste, Atherom und unklarer Weichteiltumor. Pathologische Verdachtsdiagnose war in einem Fall malignes fibröses Histiocytom, in den anderen zwei eine NF.

Pathologie

Die Morphologie der NF ist aus der mesenchymalen Tumorpathologie bekannt [3, 4, 5]. Makroskopisch handelt es sich um eine umschriebene aber nicht abgekapselte, rundoaläre, weich bis prall elastische Schwellung (Abb. 1), meistens bis 2–3 cm in Durchmesser, oft einer Faszie oder Aponeurose anliegend (Abb. 2). Konsistenz ist mukoid und weich bis faserig und fest, und spiegelt dabei die histologische Zusammensetzung (Abb. 3). Mikroskopisch besteht die NF aus jungen spindeligen und multipolaren Zellen vom Fibroblasten- und Myofibroblasten-Typ die an jene von Zellkulturen erinnern (Abb. 4): blasse Kerne und prominente Nukleolen, häufige Mitosen. Gelegentlich sind sogar atypische Mitosefiguren zu sehen

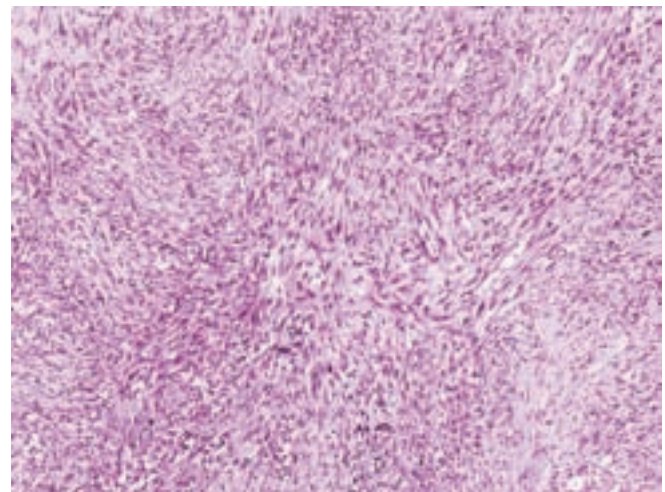


Abb. 3a. Weitmaschig verflochtene Bündel von Spindelzellen unterschiedlich dicht gelagert; b) z.T. mit erheblicher myxoider Grundsubstanz, zT dicht zell dicht, gelegentlich deutliches storiformes Baumuster

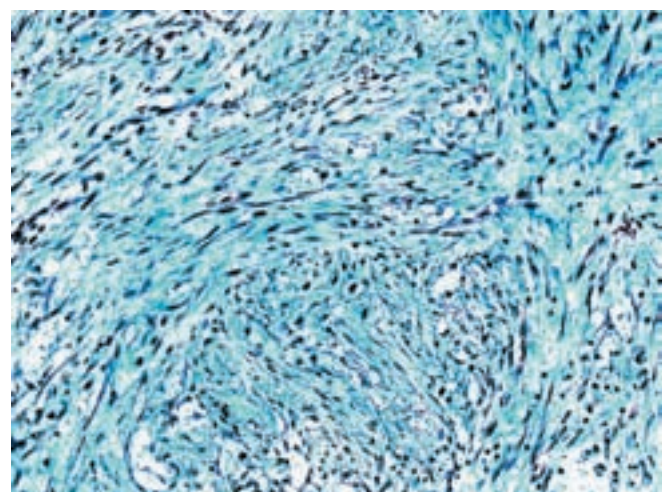


Abb. 3b.

aber Zell- und Kernmorphologie sind nicht von Atypien geprägt. Die Zellen sind locker gebündelt, oft weitmaschig „storiform“ geflochten. Eingelagert findet sich

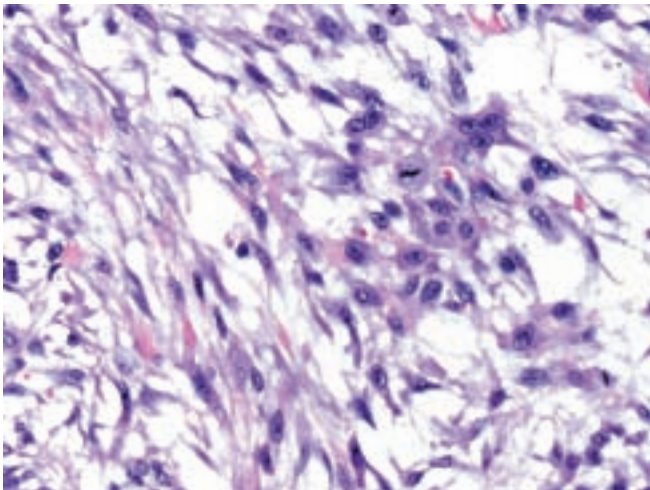


Abb. 4. In lockeren Abschnitten spindelige und plumpe Fibroblasten ähnlich der Zellpopulation einer Fibroblastenkultur

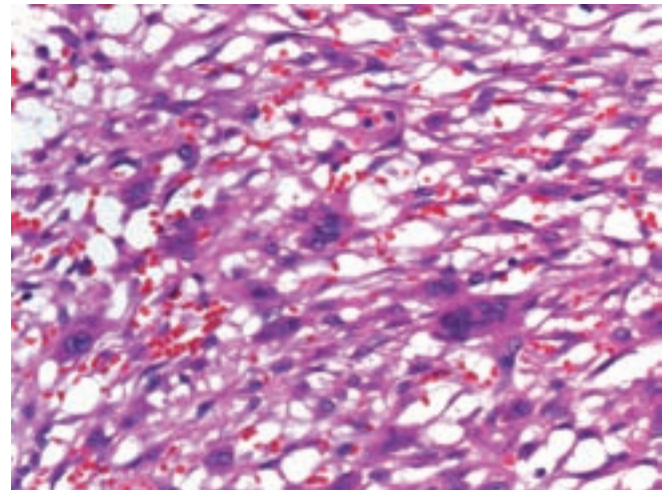


Abb. 6. Locker gruppierte mehrkernige Riesenzellen kommen gelegentlich vor

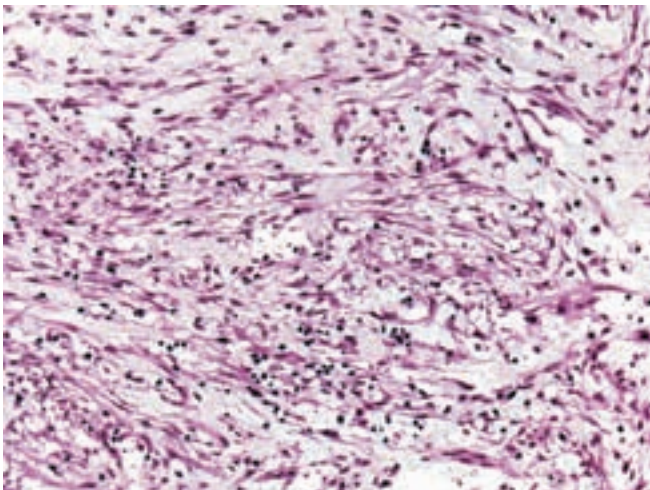


Abb. 5. Locker eingestreute Lymphozyten sind häufige zelluläre Begleitpopulation

mukoide Grundsubstanz reich an sauren Proteoglykanen, gelegentlich in mikrozystischen Auflockerungsherden (Abb. 5). Als Stromagerüst liegt ein zartes Geflecht von

Silberfasern vor, kollagene Fasern sind eher spärlich niedergelegt. Typisch sind ferner eingestreute Lymphozyten und Erythrozyten. Mehrkernige Riesenzellen kommen gelegentlich locker gruppiert vor (Abb. 6). Häufiges und charakteristisches Merkmal ist ein Zonierungsmuster: hypozelluläre innere Zone, myxoid und zystisch oder fibrosiert, zellreichere äussere Zone mit läppchenförmigem Kapillarnetz. Je nach Zusammensetzung können in Abhängigkeit mit dem Alter der Läsion myxoide, zell- und faserreiche Subtypen histologisch unterschieden werden [6,7].

Diskussion

Die Literatur enthält lediglich 12 Fälle von NF explizit im Bereich der Vulva. [3, 4, 8, 9, 10]. Zusammen mit den eigenen 3 Fällen ergeben die wichtigsten klinischen Befunde das Bild einer relativ rasch auftretenden Schwellung im Bereich der Labien, meist ohne Schmerzen, die bei einer Grösse von ca. 1–3 cm zur Exzision kommt (Tabelle 2). Zwar wurde die Läsion in 6 von 14 Fällen

Tab. 2. Klinik in 15 Fällen von NF der Vulva (Literaturübersicht)

| | | |
|--------------|--------------------------|---------|
| Alter | | 7–53 |
| | Median | 32–33 |
| | Mittelwert | 31.5 |
| Lokalisation | Labium maius | 6 |
| | Labium minus | 3 |
| | Labium ONA | 2 |
| | Vulva ONA | 4 |
| Grösse | | 1–3.5cm |
| Symptom | Schwellung mit Schmerzen | 9 1 |

ONA – ohne nähere Angaben

artgerecht erkannt, in 4 Fällen jedoch (~29 %) wurde eine Malignitätsdiagnose gestellt (Tabelle 3). Die NF mag im Bereich der Vulva selten sein, an der oberen Extremität und am Rumpf ist sie keine unbekannte Läsion. Nicht nur bereitet sie bekanntlich auch dort diagnostische Schwierigkeiten, sie ist in der Tat *die* Weichteilläsion, die am häufigsten als maligne verkannt wird. So erwiesen sich in einer retrospektiven Studie aller im Schwedischen Krebsregister zwischen 1958–1963 als Sarkome vermerkter Weichteiltumoren 10.5 % der Läsionen (81 von 770) nachträglich als pseudomaligne. In 58 % dieser Fälle waren es proliferative fibroblastische Läsionen der Weichteile, v.a. die noduläre Fasziiitis, die zu Fehldiagnosen führte [1]. In einer grösseren Zusammenstellung von 65 Fällen nodulärer Fasziiitis aller Lokalisationen war die Dignität in 36.4 % zunächst als zum Teil hochgradig maligne und in 20 % als unbestimmt eingeschätzt worden [7]. Die NF wird als eine sich selbst limitierende, reaktive Proliferation von Myo-/Fibroblasten angesehen [7, 11]. Die 3 histologische Formen – myxoid / intermediär / fibromatös – sind als Verlaufsstadien in der Entwicklung der Läsion zu sehen: rasches Wachstum durch myxoide Aufquellung, evt. zystische Degeneration, später Abklingen durch Fibrosierung und Vernarbung [6, 7]. Diese

Tab. 3. Initiale histopathologische Diagnose in 14 Fällen von NF der Vulva

| | | |
|-------------------------------|---|-------------|
| Noduläre Fasziiitis | 6 | |
| Angiomyofibroblastom | 1 | |
| Neurofibrom | 1 | Gutartig 8x |
| Atypisches Leiomyom | 1 | |
| Aggressives Angiomyxom | 1 | Fraglich 2x |
| Low-grade Sarkom | 1 | |
| Leiomyosarkom | 1 | Maligne 4x |
| Rhabdomyosarkom | 1 | |
| Malignes fibröses Histiocytom | 1 | |

Variationen erklären die Vielfalt der Fehldiagnosen: bei der myxoiden Form sind es die myxoiden Sarkome, bei der zellreichen die Spindelzellsarkome (Leiomyo-, Synovial-, Rhabdomyosarkom, mal. fibröses Histiocytom), bei der faserreichen Form schliesslich die Fibromatosen, evt. das Fibrosarkom, die feldagnostiziert werden. Dazu verleiten häufige Mitosefiguren als Ausdruck eines rasch proliferativen, raumfordernden Prozesses. Im Gegensatz zu den erwähnten, echten Sarkomen aber besteht eine Faszien-bezogene Zonierung und echte Kernatypien fehlen. Atypische Mitosefiguren können zwar vorkommen, sind aber im Vergleich zu echten Sarkomen äusserst selten. Immunhistochemisch exprimieren die Zellen meist glattes Muskelaktin nicht aber Desmin, passend zu myofibroblastärer Differenzierung. Ultrastrukturelle Befunde ergeben ein ähnliches (myo)fibroblastäres Bild [11]. Die Läsion ist diploid; klonale chromosomale Aberrationen sind in 3 Fällen beschrieben worden [11].

Schlussfolgerung

Rasch auftretende Weichteilschwellungen mit den histologischen Attributen einer fibroblastischen, oft myxoiden

Läsion sind nicht immer echte Sarkome. Die NF ist das Paradebeispiel pseudosarkomatöser Läsionen, die besonders an anderen als den üblichen Lokalisationen (obere Extremität, Rumpf, Kopfbereich) immer wieder zu Fehleinschätzungen der Dignität führen können. Das weibliche Perineum ist solch ein Ort. Mitsamt der hier vorgestellten Kasuistik sind nun insgesamt 15 Fälle von NF der Vulva veröffentlicht. In 6 von 14 wurde diese reaktive, selbst limitierende Läsion falsch eingeschätzt, 4mal (ca. 31 %) als maligne. Bei einer unserer Patientinnen war bereits eine radikale Vulvektomie vorgesehen. Eine Sarkom-Diagnose muss zu einer gesamthaften klinisch-pathologischen Beurteilung des Einzelfalls führen. Dazu bedarf es einer multidisziplinären Aussprache und dem Einholen der Stellungnahmen von Spezialisten. So kann eine erhöhte klinisch-pathologische Wachsamkeit falscher Sarkome gegenüber unnötige radikale Massnahmen vermeiden helfen.

Literatur

1. Dahl I, Angervall L. Pseudosarcomatous Lesion of the Soft Tissues reported as Sarcoma during a 6-Year Period. *Acta path. microbiol. scand A* 1977;85:917–990
2. Weiss SW, Goldblum JR. Benign Fibrous Tissue Tumors. In: *Enzinger and Weiss' Soft Tissue Tumors, 4th ed.* Mosby, 2001:250
3. O'Connell JX, Young RH, Nielsen GP, Rosenberg AE, Bainbridge TC, Clement PB. Nodular Fasciitis of the Vulva: A Study of Six Cases and Literature Review. *Int J Gynecol. Pathol.* 1997;16(2):117–123
4. Aranda FI, Laforga JB. Nodular Fasciitis of the vulva. Report of a case with immunohistochemical study. *Pathol. Res. Pract.* 1998;194(11):805–7
5. Bernstein KE, Lattes R. Nodular (pseudosarcomatous) fasciitis, a nonrecurrent lesion: clinicopathologic study of 134 cases. *Cancer* 1982;49:1668–1678
6. Shimizu S, Hashimoto H, Enjoji M. Nodular Fasciitis: an analysis of 250 patients. *Pathol.* 1984;16:161–166
7. Price EB, Silliphant WM, Shuman R. Nodular Fasciitis: A Clinicopathologic Analysis of 65 Cases. *Am. J Clin. Pathol.* 1961;35:122–136
8. Roberts W, Daly JW. Pseudosarcomatous Fasciitis of the Vulva. *Gynecol. Oncol.* 1981;112:383–386
9. Gaffney EF, Majmudar B, Bryan JA. Nodular Fasciitis (Pseudosarcomatous Fasciitis) of the Vulva. *Int J Gynecol. Pathol.* 1982;1(3):307–312
10. LiVolsi VA, Brooks JJ. Nodular Fasciitis of the vulva: a report of two cases. *Obstet. & Gynecol.* 1987;69(3/2):513–516
11. Evans H, Bridge JA. Nodular Fasciitis. In: World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone (CDM Fletcher, KK Unni, F Mertens eds.) IARC Press. Lyon, 2002:48

Prof. H. Peter Scheidel
Frauenklinik
Marienkrankenhaus
D-22087 Hamburg

Uterus Parade

Das Internet bietet eine unerschöpfliche Quelle für alle nur vorstellbaren Informationen. Auf der Suche nach einem Uterusmodell für einen Vortrag über Krebsvorsorge landete ich bei www.flickr.com. Unter dem Stichwort „Uterus“ finden sich nicht weniger als 908 Photos.

Das zeigt die Möglichkeiten, aber auch die Probleme des Internets: Viel mehr Information als man erwartet, ein gewaltiges Überangebot! Wer hat schon Zeit 908 Photos anzuschauen, wenn man nur eines sucht. Nach kurzer Zeit ist man so fasziniert von dem Angebot, dass man sein ursprüngliches Ziel aus den Augen verliert. Die unglaubliche Vielfalt der Darstellungen unter dem Stichwort „Uterus“ haben mich so beeindruckt, dass ich nicht davon ablassen konnte, fast alle Bilder durchzuschauen. Da diese Bilder lizenzfrei sind habe ich für Sie einige Exemplare und außergewöhnliche Präsentationen ausgewählt. Damit möchte ich Sie aber nicht davon abhalten selbst auf Entdeckungsreise zu gehen.

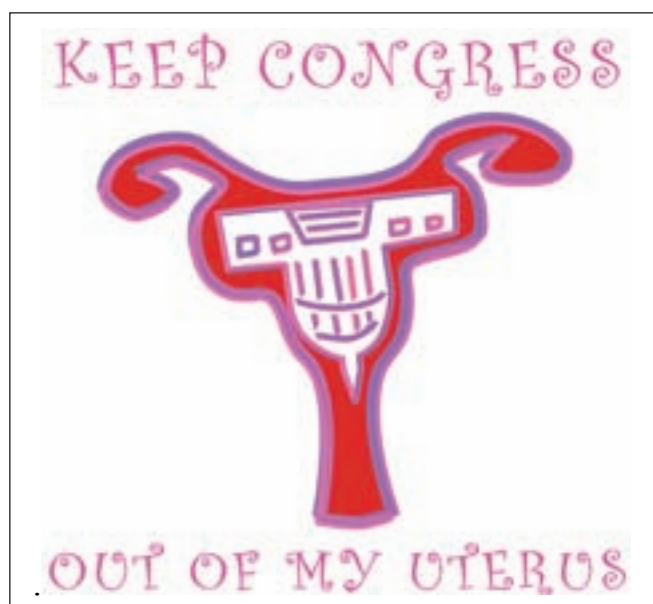


Abb. 1. Mein Uterus gehört mir!

Mittlerweile scheint die Darstellung des Uterus komplett enttabuisiert zu sein. An verfremdete Uteri in der modernen Kunst haben wir uns gewöhnt. Neu sind die Variationen des Themas in der alltäglichen Gebrauchsgraphik.

Besonders beliebt scheint der Uterus als Motiv für persönliche politische Statements (Abb.1). Auch als „Wortmarke“ lässt sich der Uterus verwenden. Lassen Sie sich einen guten Spruch einfallen und drucken ihn einfach auf ihr T-Shirt (Abb. 2).



Abb. 2. Fass mich nicht an!

Auch im „Kunsth Handwerk“ dient der Uterus als Vorlage und Ideengeber. Uterusohrringe sind aus meiner Sicht eher geschmacklos (Abb. 3). Gestrickte Wolluteri finde ich dagegen schon origineller (Abb. 4).

Wahrscheinlich fragen Sie mit Recht, was macht man denn mit einem solchen – möglicherweise liebevoll gestrickten – Wolluterus. Auch diese Frage lässt sich mit



Abb. 3. Uterusohrringe



Abb. 4. gestrickter Wolluterus



Abb. 5. Braut mit Wolluterus

Bildern beantworten: man verschenkt das Teil zur Hochzeit als Fruchtbarkeitssymbol (Abb. 5).

Wenn Sie das Pech haben zu solchermaßen Beschenkten zu gehören, geben Sie den Knäuel einfach Ihrer Katze zum Spielen (Abb. 6).

Wenn Sie von den Uteri trotz täglichen Umgangs damit noch nicht genug haben, besuchen Sie in Takadanobaba das Restaurant Tonchan, angeblich die beste Adresse für Innereien in Japan und bestellen Uterus vom Schwein, soll just „rare“ gegessen werden (Abb.7).



Abb. 6. Strickuterus als Katzenspielzeug



Abb. 7. frischer Uterus vom Schwein (Kobukuro). Eine japanische Delikatesse.

Sollten Sie eine Darstellung des menstruierenden Uterus suchen, kein Problem auch da werden Sie bei www.flickr.com fündig (Abb. 8). Angeblich ist die Aufnahme zufällig entstanden.

Was aber würden die Gynäkologen und Gynäkologinnen machen, wenn der Uterus nicht alltäglich und allgegen-

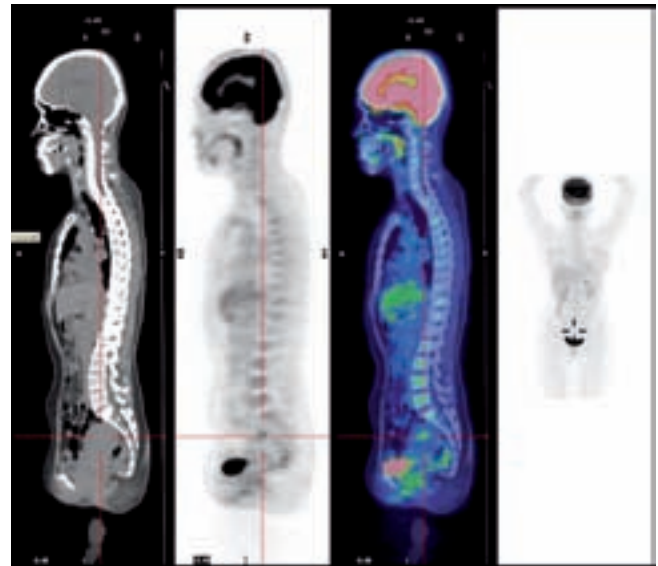


Abb. 8. Darstellung der Menstruation im PET/CT



Abb. 9. Straßenleuchte in London



Abb. 10. CD Hüllen

wärtig wäre. Überall kann man Formen mit dem inneren weiblichen Genitale assoziieren. Möglicherweise erinnern diese Symbole unsere Patientinnen im Unterbewußtsein daran, dass sie mal wieder zur Vorsorge müssten (Abb. 9).

Wie Sie sehen, man kann dem Uterus täglich und überall begegnen. Machen Sie ein Photo und stellen es ins Internet. Ultraschallaufnahmen sind eher unspektakulär und finden sich in allen Variationen bereits im Internetphotoarchiv (Abb. 10). Aber wenn Sie in Florenz einen Brunnen finden der aussieht wie ein Uterus duplex (den gibt es allerdings auch schon) haben Sie eher eine Chance die Aufmerksamkeit zu erregen. Der Phantasie sind keine Grenzen gesetzt.

DuoferFol[®]

Eisen und Folsäure

Vor, während und nach der Schwangerschaft

- Optimale **Wirkung**
- Sehr gute **Verträglichkeit**
- **Folsäure** beugt Neuralrohrdefekten vor
- **Eisen** füllt die Eisenspeicher
- **Vitamin C** begünstigt die Aufnahme von Eisen

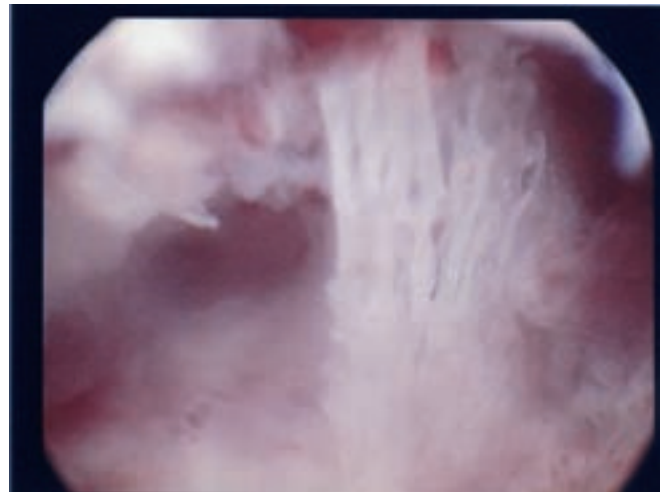
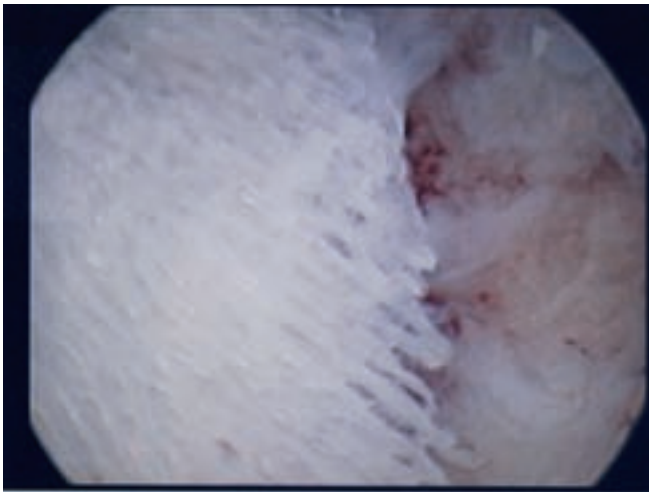


Z: Folsäure, Eisenfumarat, Eisenglukonat, Vitamin C. I: Prophylaxe und Behandlung einer Eisenmangelanämie mit erhöhtem Folsäurebedarf. D: 1-2 FT täglich. KI: Eisenüberladung und -verwertungsstörungen, Unverträglichkeit. UAW: leichte gastrointestinale Störungen, seltene allergische Reaktionen. P: 40 und 100 Filmtabletten. Verkaufskategorie C. Andreabal AG, 4054 Basel. Ausführliche Informationen im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.

Kassenpflichtig

DuoferFol

Was ist das?



Dies ist das Hysteroskopie-Bild einer 25-jährigen Patientin, welche wir wegen Kinderwunsch abgeklärt haben.

Was ergab die histologische Untersuchung, was ist die Diagnose? Wer hat eine Idee?

Antworten direkt an michael.hohl@ksb.ch oder über www.frauenheilkunde-aktuell.ch unter der Rubrik „Kontakte“.

Der/Die Gewinner/in erhält einen Büchergutschein im Wert von CHF 100.–.

Auflösung im nächsten Heft. ■



„I feel that ingesting placenta as capsules is what we as women are meant to do with the placenta.“

Es gibt eine neue Welle in Amerika, die uns früher oder später auch erreichen wird. Für nur \$ 75.00 können Sie im Internet einen Kit bestellen, mit dem die getrocknete und zerkleinerte Plazenta in Kapseln abgefüllt werden kann. Das Konzept stammt aus der traditionellen chinesischen Medizin. Durch die Einnahme der Plazenta-Kapseln sollen folgende positiven Effekte erzielt werden:

1. Steigerung des allgemeinen Wohlbefindens nach der Geburt.
2. Gesteigerte Milchproduktion.
3. Unterdrückung postnataler Depressionen.
4. Verbesserung der Eisenmangelanämie und
5. Verbesserung von eventuellen Schlafstörungen.

Die Zeitschrift USA Today hat in einem Artikel vom im Juli 2007 diesen neuen Trend aufgegriffen und die Beteiligten ausführlich zu Wort kommen lassen. Wenn Sie wissen wollen warum Tiere ihre Plazenta aufessen, schauen Sie doch mal in den Artikel. Die Idee Plazenta als „Heilmittel“ zu benutzen, wird von der FDA mit Skepsis gesehen. Die „Plazentaaktivistinnen“ werden sich davon nicht beeindruckt lassen. Immerhin findet sich auf der Website der Hinweis darauf, dass die Patientinnen nur ihre eigene Plazenta zu sich nehmen sollten. Das allerdings ist ein schwacher Trost.

h.p.s.



Der sicherste Weg zu verhindern, dass sich Gehirnzellen abbauen ist die häufige und intensive Benutzung derselben. Gerade das Internet bietet eine Fülle von Möglichkeiten dazu. Zum Gedächtnistraining können Sie zum Beispiel auf dieser Seite über zwanzig online-Angebote finden, die spielerisches und interaktives „mentales Fitness Training“ anbieten. Die Übungen können Sie allein oder zu zweit machen, wählen Sie einfach dazu aus den Untergruppen:

Konzentration, Koordination und Schnelligkeit, Kreativität und Gedächtnis.

Ich persönlich finde besonders Doppeldecker (Variante des klassischen Memory) und das Hütchenspiel anspruchsvoll und trotzdem unterhaltsam. Probieren Sie es aus und viel Spaß dabei.

h.p.s.



Erste Screenshots von Google Health gibt es in diesem Blogbeitrag zu sehen:

Der Suchmaschinenbetreiber Google will offenbar auch in das Geschäft mit elektronischen Krankenakten einsteigen. Screenshots zufolge, die in verschiedenen Blogs kursieren, plant Google unter dem Namen „Google Health“ eine elektronische Akte, die Patienten selbst führen können. Den Bildern zufolge können Patienten bei Google Health künftig Untersuchungsberichte, Angaben über Symptome, Behandlungen, Medikamente, Allergien und Impfungen speichern. Passend zu den eingegebenen Daten soll Google Health außerdem weiterführende Gesundheitsinformationen zusammenstellen. Ob und wann das Projekt startet, ist derzeit noch unklar. Google Deutschland hat sich bislang nicht zu dem Thema geäußert. Begründung: man wolle nicht über noch nicht gelaunchte Projekte zu sprechen. An der regen Diskussion der Internetgemeinde können Sie sich beteiligen:

<http://www.googlewatchblog.de/2007/08/14/google-health—die-virtuelle-krankenakte>

h.p.s.

Ein Interview von Prof. Bernhard Schüssler mit Prof. Jörg Dötsch

Was haben wachstumsretardierte Neugeborene mit einem Krokodil gemeinsam, Herr Prof. Dötsch?



Prof. Jörg Dötsch

Leitender Oberarzt und
Chefarztstellvertreter der
Universitätskinderklinik Erlangen
Leiter des Kindernierenzentrums

Frauenheilkunde aktuell: In den letzten Jahren wurde man zunehmend mit Studien konfrontiert, die einen statistischen Zusammenhang zwischen einem wachstumsretardierten Neugeborenen und der Entwicklung verschiedener Krankheiten im späteren Leben aufzeigen konnten, insbesondere Diabetes mellitus, Depressionen etc. Nun sagen solche Zusammenhänge wenig über Ursache und Wirkung aus. Genau dort ist aber in der letzten Zeit Bewegung ins Spiel gekommen, Ihre Arbeitsgruppe ist da ja nicht unwesentlich beteiligt...

Prof. J. Dötsch: Ja, das heutige Verständnis für diese Zusammenhänge kann man unter dem Begriff „peripartale Programmierung“ subsummieren.

Frauenheilkunde aktuell: Und was versteht man unter peripartaler Programmierung?

Prof. J. Dötsch: Wir wissen heute, dass Gene beispielsweise in der Steuerung der Proteinsynthese in der Perinatalzeit abgeschaltet werden. Diese Steuerungsmechanismen kommen meistens aus dem Organismus selbst, gelegentlich aber auch aus dem erweiterten Umfeld eines Organismus.

Frauenheilkunde aktuell: Das hört sich sehr theoretisch an. Könnten Sie dies an einem Beispiel verdeutlichen?

Prof. J. Dötsch: Ein sehr eindrückliches Beispiel für diesen Sachverhalt findet sich bei Reptilien z.B. beim amerikanischen Aligator. 3°C Unterschied in der Temperatur des Sandes, in den er seine Eier ablegt, determiniert, ob es männliche oder weibliche Jungtiere geben wird: Legt der Aligator nämlich seine Eier bei 30 °C Sandtemperatur ab, dann sind alle daraus entstehenden Jungtiere weiblich, bei 33°C alle männlich. Das heisst, der kleine Temperaturunterschied wirkt von aussen im Sinne einer epigenetischen Veränderung oder eines „Programmings“, wie es in der Fachsprache heisst.

Frauenheilkunde aktuell: Zurück zum geburtshilflichen Problem, wie lässt sich das übertragen auf den Zusammenhang zwischen SGA und metabolischem Syndrom im späteren Leben?

Prof. J. Dötsch: Nach den neuesten Erkenntnissen gehen wir davon aus, dass eine intrauterine Mangelentwicklung beim Feten im Mutterleib ein Nähr- und Sauerstoffsparprogramm epigenetisch programmiert. Diese Energiemechanismen können im positiven Fall das Überleben des Feten sichern. Wenn sie aber ins postnatale Leben persistieren, haben sie die unangenehme Nebenwirkung, dass die Energie, die dem nun postnatalen Organismus zugeführt wird zu gut genutzt wird, im Zweifelsfalle in Fettgewebe umgesetzt wird, mit der Folge von Adipositas und den Folgeerkrankungen des metabolischen Syndroms.

Frauenheilkunde aktuell: Wenn dem so ist, dann würde man aber doch erwarten, dass die Zusammenhänge viel deutlicher sind und es nicht erst grosse epidemiologische Studien braucht um das zu erkennen?

Prof. J. Dötsch: Leider oder besser gesagt, Gott sei Dank, ergibt sich diese Problemunschärfe einfach dadurch, dass die Diagnose SGA – wie sie ja als Geburtshelfer bestens wissen – nicht klar definiert ist. Die Trennung zwischen nur zu klein oder definitiv zu wenig gelingt ja nicht optimal. Darüber hinaus haben wir heute

noch gar keine Vorstellung, in wie weit dieser Programmierung an einen quantitativen Faktor gebunden ist bzw. ob es während der Gestationszeit für diese Programmierung vulnerablere und weniger vulnerable Zeitpunkte gibt.

Frauenheilkunde aktuell: *Das klingt aber jetzt alles sehr hypothetisch. Gibt es denn auch Beweise, die dieses Konzept stützen?*

Prof. J. Dötsch: Ja, es gibt tierexperimentelle Untersuchungen, an denen wir auch selbst beteiligt sind. Einerseits konnte gezeigt werden, dass, wenn man eine intrauterine Wachstumsretardierung erzeugt – beispielsweise durch eine Proteinmangeldiät beim Muttertier, – der Nachwuchs genau das beschriebene Problem erlebt: Postnatal nimmt er unter hochkalorischer Diät an Gewicht sehr viel schneller zu als seine Alterskameraden, er wird adipös und erleidet dann auch die Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom. Das Gleiche zeigt sich auch bei einem anderen Ansatz, beispielsweise, wenn wir experimentell die uterine Blutversorgung drosseln.

Frauenheilkunde aktuell: *Was gibt Ihnen die Berechtigung, diese tierexperimentellen Ergebnisse auch auf den Menschen zu übertragen?*

Prof. J. Dötsch: Hinweise gibt es aus Studien, welche epidemiologisch die Auswirkungen von Hungerkatastrophen an grossen Bevölkerungskohorten untersucht haben. Zum Beispiel sind diesbezüglich die Auswirkungen der holländischen Hungersnot während des Zweiten Weltkrieges, sowie in China während der Kulturrevolution gut untersucht. Bei beiden Untersuchungen zeigt sich, dass die während dieser Zeit geborenen Nachfahren im Erwachsenenalter signifikant häufiger an Erkrankungen aus dem metabolischen Formenkreis wie z.B. einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt sind.

Frauenheilkunde aktuell: *Sind diese Daten wirklich unbestritten?*

Prof. J. Dötsch: Es gibt eine weitere Studie, und zwar basierend auf der Hungersnot durch die Belagerung von Leningrad im Zweiten Weltkrieg. Dort lässt sich dieses Phänomen im Hinblick auf Diabetes mellitus Typ 2 nicht nachweisen.

Im Sinne des Konzeptes ist aber auch dieses Studienergebnis sehr plausibel. Im Gegensatz zu Holland hielt nämlich die Mangelversorgung auch noch nach Ende der Belagerung an, das heisst, nicht nur intrauterin sondern auch beim Neugeborenen bestand eine Mangelernährung.

Frauenheilkunde aktuell: *Ergibt sich nicht daraus unter Umständen ein therapeutischer Ansatz: Postpartale Nahrungsrestriktion?*

Prof. J. Dötsch: In der Tat gibt es auch dafür bereits tierexperimentelle Daten. Wenn man nämlich wachstumsretardierte Tiere aus den oben genannten Versuchen postpartal mit weniger Kalorien ernährt, dann lässt sich tatsächlich die Entwicklung des Symptomenkomplexes eines metabolischen Syndroms oder anderer Folgeerkrankungen vermeiden.

Frauenheilkunde aktuell: *Ist das bereits ein möglicher Therapieansatz für mangelentwickelte Kinder?*

Prof. J. Dötsch: Theoretisch ja, in der Praxis fehlen uns die Daten, die uns sicher sein lassen, dass wir mit der Vermeidung des einen (also eines metabolischen Syndroms) nicht durch die Weiterführung der Mangelernährung einen Negativeffekt in einem anderen Bereich wie z. B. dem zentralen Nervensystem in Gang setzen. Im Klartext: Dafür braucht es noch eine Reihe weiterer Erkenntnisse.

Frauenheilkunde aktuell: „Better to early than to small“ ist ja eine von Neonatologen immer wieder ins Spiel gebrachter Slogan, wenn es darum geht, wann beendet man eine wachstumsretardierte Schwangerschaft. Unterstützt die bisherige Datenlage zum Problem der perinatalen Programmierung diese Sichtweise?

Prof. J. Dötsch: Im Prinzip ja, aber auch hier fehlen uns für die klinische Umsetzung die sicheren Erkenntnisse.

Frauenheilkunde aktuell: Kennt man eigentlich auch Substanzen, die in diesem Mechanismus eine Bedeutung haben?

Prof. J. Dötsch: Auch in diesem Bereich tut sich einiges. Eine wichtige Rolle spielt beispielsweise das Fettgewebshormon Leptin. Leptin führt insbesondere beim Nagetier zu einem Rückkoppelungsmechanismus der Menge an Fettgewebe auf den Appetit des Tieres und auch auf den Energiehaushalt. Experimente bei Ratten können zeigen, dass die Reaktion auf Leptin nur in einer bestimmten Phase kurz nach der Geburt geprägt zu werden scheint. Ganz konkret reicht bei der Ratte eine kurzzeitige Behandlung mit Leptin in den ersten Lebenstagen dazu aus, die Tendenz zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms zu verlieren. Leptin ist aber sicher nur eine von vielen Substanzen, die in diesem Zusammenspiel wirksam sind.

Frauenheilkunde aktuell: Gehen wir vom metabolischen Syndrom einmal weg, auch psychische Erkrankungen wie Depressionen, Suizidalität sind ja bei Neugeborenen mit einer intrauterinen Mangelentwicklung im späteren Leben gehäuft. Wie soll man sich das eigentlich erklären?

Prof. J. Dötsch: Da sind die Zusammenhänge sicher viel komplizierter. Wahrscheinlich muss man aber davon ausgehen, dass das Gemeinsame eines metabolischen Syndroms und einer psychiatrischen Erkrankung im Bereich des Neuroendokriniums zu suchen ist. Auch das metaboli-

sche Syndrom wird ja primär nicht bzw. nicht nur auf der Ebene des Fettgewebes ausgelöst, sondern durch Veränderung neuroendokriner Mechanismen. Damit sind wir aber schon sehr nah bei den genannten psychiatrischen Erkrankungen, denn letztere haben ja ebenfalls als Substrat eine Veränderung im Neurotransmitterstoffwechsel.

Frauenheilkunde aktuell: Gibt es Belege dafür?

Prof. J. Dötsch: Ja. Eine Arbeitsgruppe aus Jena konnte kürzlich zeigen, dass bei Ratten, bei denen eine intrauterine Wachstumsrestriktion durch die Gabe von hohen Dosen an Glukokortikoiden pränatal induziert wurde, postpartal Symptome zu finden waren, die einer menschlichen Depression sehr ähnlich waren: Lustlose Ratten, die auch weniger Interesse an der Nahrungsaufnahme zeigten. Mit solchen Erkenntnissen schliesst sich langsam der Kreis zu den Veränderungen im Neurotransmitterbereich.

Frauenheilkunde aktuell: Zum therapeutischen Ansatz. Wenn man Sie richtig verstanden hat, greift eigentlich im Moment nur die Sekundärprävention, also die sehr gute Beobachtung der Entwicklung von SGA-Kinder und das frühzeitige Eingreifen, wenn Tendenzen zu Übergewicht erkennbar werden. Gibt es denn wenigstens Ansätze einer besseren Identifikation, derjenigen mit zu kleinem Gewicht geborenen Kinder, die tatsächlich ein individuelles Risiko mit auf die Welt bringen?

Prof. J. Dötsch: Sicher noch zu früh für definitive Antworten, aber es tut sich etwas. Unsere Arbeitsgruppe versucht derzeit in einer grossangelegten Multizenterstudie placentare Prädiktoren zu ermitteln. Ich hoffe also sehr, dass wir in nächster Zeit mit konkreten für den Kliniker wichtige Neuigkeiten auftreten können.

Frauenheilkunde aktuell: Herr Prof. Dötsch, wir danken für dieses Gespräch.

Leserbrief zur Rubrik „Thema“

Die physiotherapeutische Behandlung der Strangbildung nach axillärer Lymphonodektomie

aus *Frauenheilkunde aktuell*, 16/3/2007

EINGESANDEN

Dr. med. Reto Stoffel

Gynäkologie und Geburtshilfe FMH Poststrasse 6 8805 Richterswil
Tel: 044 784 77 33 Homepage: www.stoffel-gyn.ch

29.10.2007

Herrn
Prof. Hohl
Frauenklinik
Kantonsspital Baden
5000 Baden

Betrifft Artikel über Strangbildung nach axillärer Lymphonodektomie im Heft 16/3/2007

Sehr geehrte Herr Professor Hohl

Dieser Artikel geht auf ein Thema ein, dass ausserordentlich selten und deshalb bezüglich Behandlung eher unbekannt ist.

In meinem Patientenkollektiv bewegt sich dieses Problem im Promillebereich.

Dabei handelt es sich um eine Stauung der Lymphbahnen, meist durch operative Obstruktion oder selten durch ein reaktives Obliterieren der Lymphbahn.

Die einfachste Methode ist, wenn man diese Strangbildung früh erfasst, was sich bereits nach 10 – 14 Tagen zeigt und durch einen kurzen Druck die Lymphbahn zur Ruptur bringt.

Damit erspart man einerseits die Beschwerden, andererseits langfristige, vermeidbare physikalische Therapien.

Zum Thema „Hinweise auf interessante Pages“, zur Selbstkontrolle der Brust habe ich eine Page aufgebaut, womit man Frauen auf einfache Art die Selbstkontrolle der Brust optimal beibringen kann. www.meinebrust.ch

Sogar die Krebsliga hat einen Link auf diese Seite geschaltet.

Mit freundlichen Grüssen

Dr. med. R. Stoffel

Frauenheilkunde-aktuell im Internet ...

