

# WISSEN AKTUELL

17. Ostschweizer Symposium in Näfels

## Praktische Gynäkologie und Geburtshilfe

Bereits zum 17. Mal fanden sich praktische Gynäkologen und Geburtshelfer in der Linth-Arena in Näfels ein und auch in diesem Jahr war die Veranstaltung bestens besucht. Sicher spielt die praxisnahe Vermittlung durch renommierte Experten und Diskussion neuer Erkenntnisse und Tipps aus verschiedenen Teilgebieten der Frauenheilkunde eine wichtige Rolle. Im Anschluss finden Sie kurz zusammengefasst drei interessante Vorträge aus dem Gebiet der Gynäkologie.



### Habitueeller Abort: Abklärung, Labor, Therapie

„Habitueeller Abort oder wiederholte Fehlgeburt ist definiert durch drei aufeinanderfolgende Fehlgeburten im 1. Trimenon der Schwangerschaft“, führte **Prof. Dr. med. Christian de Geyter**, Basel in die Thematik ein. Hiervon betroffen sind 1–3% der Paare mit Kinderwunsch. Als eine mögliche Ursache wird das Alter der Mutter (1) diskutiert, wobei dies nicht auf das wiederholte Auftreten von Aborten zutrifft. Weitere Ursachen sind strukturelle Chromosomenstörungen, uterine Ursachen, das Antiphospholipid Syndrom (APS), Autoimmunerkrankungen und endokrine metabolische Erkrankungen. In mehr als einem Drittel der Fälle kann keine Ursache eruiert werden. Eigene Praxisbeobachtung von Prof. de Geyter zeigten, dass die mathematisch berechnete Häufigkeit des Auftretens weiterer Fehlgeburten von der Wirklichkeit um ein Vielfaches übertroffen wird. Neben natürlichen Ursachen wie – Corpuspolypen oder submukösem Myom, spielen auch iatrogene Ursachen eine nicht unerhebliche Rolle. So wiesen Frieder et al. eine Erhöhung der Inzidenz von intrauterinen



Synechien nach Curettage nach (2). Im Gegensatz zu uterinen Fehlbildungen spielen endokrine Ursachen nur eine untergeordnete Rolle als Ursache für einen Abort. Noch seltener auftretende Ursachen stellen Chromosomenstörungen dar (3). Eine weitere seltene Ursache für eine Fehlgeburt ist das APS. Wichtig ist es hierbei, die Diagnose nicht voreilig zu stellen, sondern mittels Labordiagnostik abzuklären. Wobei die Laborkriterien anhand einer zweiten Bestimmung nach frühestens 12 Wochen bestätigt werden müssen (4). Einmal bestätigt, kann das APS wirksam mit niedermolekularem Heparin behandelt werden.

Um einer Fehlgeburt vorzubeugen sind weder die alleinige Gabe von Progesteron während der Lutealphase, noch die Kombination von Östrogenen und Gestagenen wirksam (5,6). Auch die Wirksamkeit von Intralipid-Behandlungen konnte nicht belegt werden (7). Die Wirksamkeit einer intravenösen Therapie mit Immunglobulinen wird noch diskutiert (8). Wichtig bei der von einer oder mehreren Fehlgeburten Betroffenen ist es, die hohe statistische Wahrscheinlichkeit einer erneuten intakten Schwangerschaft zu vermitteln. Und falls es zu einer Schwangerschaft kommt, ist es wichtig, die betroffenen Patientinnen in der Frühschwangerschaft intensiv zu überwachen und ihnen die Angst vor einer weiteren Fehlgeburt zu nehmen. Daten von Stray-Pedersen konnten zeigen, dass eine „Tender loving care“ im Vergleich zu einer normalen Schwangerschaftsbetreuung die Rate an intakten Schwangerschaften stark erhöht (9).

## Die Bedeutung der Vaginalflora in der Praxis

„Wann wird das Labor gebraucht, wann muss behandelt werden?“, mit diesen Fragen beschäftigte sich **Dr. med. Eiko Petersen**, Freiburg, Deutschland, in seinem Vortrag und unterstrich die Bedeutung der Nativmikroskopie zur Beurteilung der Vaginalflora als Teil der gynäkologischen Untersuchung.

Die gesunde Vaginalflora ist alters- bzw. hormonabhängig. In der Kindheit und im Senium überwiegen Haut- und Darmflora, während in der Generationsphase die Laktobazillen vorherrschen. Viele Laktobazillen besitzen die Fähigkeit  $H_2O_2$  und mikrobizide Stoffe zu bilden. Daneben können in geringen Mengen bei einem Teil der Gesunden auch *Gardnerella vaginalis* (ca. 40%), Darmkeime (>50%), Pilze (ca. 10%), selten *Atopobium vaginae* und *Ureaplasma urealyticum* und andere Mycoplasmen vorkommen. Es gibt nur wenige Leukozyten und die mindestens dreifache Menge an Epithelzellen.

Die Vorteile der Nativmikroskopie sind folgende:

- Erkennen von Pilzen (z.B. *C. albicans*) und Trichomonaden
- Erkennen von Infektionen mit Entzündungen (Granulozyten: Epithelzellen im Verhältnis >3:1), die dann mikrobiologisch abgeklärt werden müssen
- Beurteilung der aktuellen Flora, die durch den Transportweg ins Labor einer Keimverschiebung unterliegt

Wichtig ist immer der klinische Allgemeinzustand der Patientin. Liegen beispielsweise chronische Beschwerden und eine unauffällige Vaginalflora vor, so sind die Ursachen eher in einer Immunerkrankung, einer Hautbeschädigung oder Dysplasie zu suchen. Ist der Allgemeinzustand der Patientin schlecht, so sind zusätzlich Entzündungsparameter im Blut (CRP) zu bestimmen. Gegebenenfalls muss prophylaktisch bis zum Vorliegen der Ergebnisse der mikrobiologischen Tests und dem Ausschluss von A-Streptokokken mit Penicillin- oder Cephalosporinen therapiert werden.

Für Vulvaerkrankungen und gynäkologische Infektionen ergeben sich aus der Untersuchung mittels Nativmikroskopie folgende nachgeordnete Untersuchungsschritte:

- Normalflora (Laktobazillen) mit Entzündung: Labor
- Mischflora (kleine Bakterien/Laktobazillen) ohne Entzündung: eventuell Labor / mit Entzündung: Labor
- Sprosszellen ohne oder mit Entzündung: Labor
- Je nach Ursache der Vulvaerkrankung wird mit Antiinfektiva, Kortikosteroidsalben, Estriol oder Fettpflege behandelt.

## Tumornachsorge in der Praxis

Die Zeit der Tumornachsorge, so **Prof. Dr. med. Viola Heinzelmann-Schwarz**, Basel,

ist für die Patientin eine schwierige Phase der Neuorientierung in vielen Bereichen und erfordert eine interdisziplinäre und interprofessionelle Zusammenarbeit im Team.

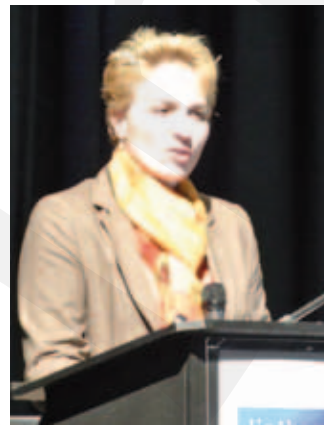


## Vulva-/Vaginalkarzinom

Die klinische Tumornachsorge (Anamnese/Allgemeinstatus inkl. Lymphknoten, gynäkologische Untersuchung inkl. PAP-Abstrich, Vulvo-/Vaginoskopie, Bildgebung bei Verdacht auf Rezidiv) erfolgt in den ersten zwei Jahren alle 3 Monate, in den beiden Jahren danach in 6-monatigem Abstand und ab dem 5. Jahr in jährlichen Abständen. Die Besonderheit der Vulvakarzinome ist das Auftreten von sehr späten Rezidiven (>10 Jahre) und eine sehr lange Nachkontrolle ist daher indiziert.

## Zervixkarzinom

Abhängig vom FIGO Stadium kann es zu zentralen und distalen vaginalen Rezidiven oder Fernmetastasen kommen. Interessant sind die Ergebnisse der Studie von Beadle (10), die zeigen konnten, dass von 198 Patientinnen, die mit EBRT und Brachytherapie behandelt wurden 66% ein Rezidiv zeigten und 58% der Rezidive innerhalb des Bestrahlungsfeldes auftraten. Die klinische Tumornachsorge (Anamnese/Allgemeinstatus inkl. Lymphknoten, gynäkologische Untersuchung inkl.



PAP-Abstrich, Bildgebung bei Verdacht auf Rezidiv) erfolgt in den ersten zwei Jahren alle 3 Monate, in den drei folgenden Jahren in 6-monatigem Abstand und von Jahr 6 bis 10 in jährlichen Abständen.

## Endometriumkarzinom

Zur Lokalisation der Rezidive gibt es zwei interessante retrospektive Studien. In der Studie aus dem Jahr 2012, die 2513 Patientinnen über 7 Jahre untersuchte, waren zu diesem

Zeitpunkt 9% verstorben. Die Lokalisation der Rezidive zum Zeitpunkt des Versterbens lag zu 10% im Becken, zu 37% im Abdomen und zu 53% lagen distale Metastasen d.h. Leber- und Lungenmetastasen vor. Es bestand keine Korrelation mit dem Histotyp oder der Behandlung (11). Die zweite Studie verfolgte 71 Patientinnen über 11 Jahre. Hier zeigte sich, dass die Werte der 5-Jahres Rezidiv-freien Überlebenszeit der Patientinnen mit regionaler Radiotherapie (RT) höher lagen als für Patientinnen mit systemischer Therapie. Patientinnen ohne RT zeigten häufig eine Becken-Rezidiv-Lokalisation. Das Gesamtüberleben korrelierte nicht mit der Lymphknoten-Entfernung, aber mit der RT (12). Die klinische Tumornachsorge (Anamnese/Allgemeinstatus, gynäkologische Untersuchung inkl. PAP-Abstrich, Bildgebung bei Verdacht auf Rezidiv) erfolgt in den ersten zwei Jahren alle 3 Monate, in den beiden folgenden Jahren in 6-monatigem Abstand und von Jahr 5 bis 10 in jährlichen Abständen. „PAP zusammen mit dem jährlichen Röntgen des Thoraxes, wie es von der NCCN empfohlen wird, konnte in verschiedenen Studien keinen Überlebensvorteil zeigen (13, 14). „Wichtig zu wissen ist, dass die klarzelligen Histotypen der Endometrium- und Ovarialkarzinome eine erhöhte Rate an Thromboembolien aufweisen. Wenn also eine Patientin in der Tumornachsorge eine Thrombose oder Lungenembolie aufweist, so ist auch immer an ein Rezidiv zu denken

## Ovarialkarzinom

Hier handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Karzinomen. Abhängig vom Histotyp sind unterschiedliche Tumormarker anzu-

**TAB. 1 Tumormarker bei Ovarialkarzinom (nach Vortrag Prof. Heinzelmann)**

| Epitheliales Ovarial-Karzinom |                              | Nicht-epitheliales Ovarial-Karzinom |                                      |                                                                               |
|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| nicht muzinös                 | muzinös                      | Keimzell-Tumoren (Dysgerminom)      | Keimzell-Tumoren (Nicht-Dysgerminom) | Keimstrang-Stroma-Tumoren                                                     |
| CA124 oder HE4                | CA 19-9 oder CEA oder CA72-4 | LDH                                 | AFP oder HCG                         | Inhibin (Granulosazell-Tumoren)<br>Hormonspiegel (Sertoli-Stromazell-Tumoren) |

wenden (siehe Tab. 1). Tumormarker müssen also nicht nur auf den Histotyp abgestimmt werden, sondern sie machen bei der Tumornachsorge auch nur Sinn, wenn initial ein erhöhter Wert vorlag. „Generell sind Tumormarker ein schlechtes initiales Tumordiagnostikum aber brauchbar zur Erkennung eines Rezidivs.“ Ein gutes Mittel der diagnostischen Triage bei epithelalem Ovarialkarzinom inkl. Tuben- und Peritonealkarzinom stellt der „Risk of Malignancy Index“ dar. Dieser stellt keinen Screeningtest dar, sondern eine Risikoeinschätzung bei bestehendem Zysten- oder Adnexbefund. Als Multiplikationswert aus dem Menopausenstatus, dem Ultraschall und dem absoluten CA125 Wert sollte, wenn dieser RMI-Wert über 200 liegt, die Patientin mit Verdacht auf Karzinom in ein gynäkologisches Tumorzentrum überwiesen werden. Die Basler Studie von Manegold-Brauer an 5218 Patientinnen zum cut-off Wert des RMI von 200 wies eine Spezifität von 92% und einen negativ prädiktiven Wert von 98% nach (15). Dies bedeutet, dass ein Wert unter 200 mit hohem prädiktiven Wert auf eine gutartige Erkrankung hindeutet. Eine Vielzahl von Studien bestätigte, dass Ultraschall kein geeignetes Screeninginstrument zur Frühdiagnose von Ovarialtumoren darstellt. In der PLCO Studie zeigte erst die retrospektive longitudinale individualisierte Bestimmung des CA125 Tumormarkers einen prädiktiven Screeningwert. Jede Patientin hatte ihren individuellen cut-off Wert, den es initial zu bestimmen gilt. Tatsächlich wiesen 42% der Frauen CA125 Konzentrationen unterhalb des ursprünglich festgelegten Test cut-off Werts von 35 U/ml auf (Median der getesteten Frauen: 20 U/ml). Der cut-off Wert muss dementsprechend individuell interpretiert werden. Auf keinen Fall sollte bei einem CA125 Wert < 35 U/ml ein Karzinom ausgeschlossen werden, da auch hier bereits eine Verdopplung vom Basis-Plateau vorliegen kann. Wenn so vorgegangen würde, könnten Ovarialkarzinome gemäss der Studie ca. 10 Monate früher diagnostiziert werden.

Es ist ganz wichtig Risiko-Patientinnen d.h. Patientinnen mit BRCA Mutation zu identifizieren. Auch sollte bei unspezifischen Beschwerden der Patientinnen, wie Blähungen, Bauchschmerzen, -umfangzunahme und Stuhlnunregelmässigkeiten an ein Ovarialkarzinom (OvarialCA) gedacht werden und eine frühzeitige vaginale Ultraschalluntersuchung vorgenommen werden. Die Chancen der Risikopatienten (Familienangehörige mit MammaCA, OvarialCA, ProstataCA und PankreasCA über drei Generationen) liegen durch die prophylaktische Adnexektomie bei 50% Reduktion von MammaCA und bei 98% von OvarialCA – was einer gewaltigen Risikoverminderung gleichkommt.

Die klinische Tumornachsorge für alle Formen des OvarialCA (Anamnese/Allgemeinstatus inkl. Lymphknoten, gynäkologische Untersuchung, CT Thorax/Abdomen/Becken bei Beschwerden und steigendem Tumormarker) erfolgt in den ersten zwei Jahren alle 3 Monate, in den beiden folgenden Jahren in 6-monatigem Abstand und von Jahr 5 bis 10 in jährlichen Abständen. War der Tumormarker initial erhöht, so erfolgt in den ersten beiden Jahren eine erneute Bestimmung einmalig unter und nach Abschluss der Chemotherapie und danach einmal jährlich und initial bei Beschwerden. In den darauf folgenden Jahren erfolgt die Bestimmung des Tumormarkers einmal jährlich und bei Beschwerden.

Die 2011 abgeschlossene Studie von Rustin et al. konnte keinen Überlebensvorteil für die OvarialCA-Patientinnen nachweisen, die in der Tumornachsorge früh und regelmässig eine CA125 Messung erhielten und dementsprechend therapiert wurden gegenüber den Patientinnen, die erst bei Auftreten von Beschwerden therapiert wurden (16). Diese Frauen hatten also keinen Überlebensbenefit, aber eine Verminderung ihrer Lebensqualität durch zahlreichere und früher einsetzende Chemotherapien.

▼ Dr. Heidrun Ding

Quelle: 17. Ostschweizer Symposium für praktische Gynäkologie und Geburtshilfe 2014, 13.11.2014, Näfels

#### Literatur:

- Andersen AN et al. BMJ 2000;320:1708-12
- Frieder S et al. Hum Reprod 1993;8:442-4
- Franssen Mt et al. BMJ 2006;332:759-63
- Lim W J Thromb Haemostas 2013;7:1737-40
- Lim CE et al. Cochrane Database Syst Rev 2013;CD009278
- Haas DM, Ramsey PS Cochrane Database Syst Rev 2013;CD003511
- Shreeve N, Sadek K J Reprod Immunol 2012;93:38-40
- Hutton B et al. BJOG 2007;114:134-42
- Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S Am J Obstet Gynecol 1984;148:140-6
- Beadle BM et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:1396-403
- Barlin JN et al. Int J Gynecol Cancer 2012;22:1527-31
- Klopp AH et al. Gynecol Oncol 2009;115:6-11
- Kiran G et al. Eur J Gynaecol Oncol 2013;34:522-6
- Morice P et al. Eur J Cancer 2001;37:985-90
- Manegold-Brauer, eingereicht 2014
- Rustin GJ. Ann Oncol 2011; 22 Suppl 8:viii45-viii48