

Kinderwunsch und gestörte Frühschwangerschaft

Der Leidensdruck betroffener Paare steigt mit jedem Fehlschlag

Extrauterin gravidität, Abort und Trophoblastumoren sind die häufigsten Störungen in der Frühschwangerschaft. Neben den medizinischen Folgen leiden betroffene Frauen unter dem Verlust ihrer mit der Schwangerschaft verbundenen Hoffnung und Erwartungen. Sie beschäftigt vorrangig die Frage, ob sie noch Kinder haben können und wie gross die Risiken einer weiteren Schwangerschaft sind.

Zählt man alle Faktoren zusammen, die nötig sind, damit überhaupt eine Schwangerschaft entstehen kann und betrachtet die Pathologien, die in der Frühschwangerschaft zum Absterben der Frucht führen können, so ist jede Geburt eines gesunden Kindes tatsächlich das Wunder, als das es von Eltern meist erlebt wird. Dabei ist die Inzidenz an Spontanaborten wahrscheinlich noch viel höher als Berechnungen nahe legen. Darauf verwies **Dr. med. Christina Schlatter Gentinetta**, leitende Ärztin der Frauenklinik am Stadtspital Triemli, in einer von **Prof. Daniel Fink** und Mitarbeitern vom USZ ausgerichteten Fortbildung zu Störungen in der Frühschwangerschaft.

Schwangerschaftstest und transvaginaler Ultraschall belegen heute nicht nur früher denn je eine Schwangerschaft, sie helfen auch bei der Überwachung. Durch die frühzeitige Intervention bei gestörter Frühgravidität kann das mütterliche Risiko für Blutverluste, Infektionen, Trophoblasterkrankungen, Tubarruptur und Infektionen gesenkt werden. Bei allen medizinischen Massnahmen um Komplikationen zu vermeiden wird Struktur erhaltend vorgegangen, um weitere Schwangerschaften nicht zu gefährden, so die Experten.

Verschwenderische Natur

Mutter Natur geht sehr verschwenderisch um mit Embryos, bereits innerhalb der ersten vier Wochen nach Konzeption endet als Folge von Entwicklungsstörungen ca. die Hälfte aller Frühschwangerschaften als Frühaborte. In der 6.–8. SSW schwankt die Frequenz der Spontanaborte um 18% und sinkt dann kontinuierlich bis zur 16. SSW auf ca. 3% ab [1]. Grobe Hochrechnungen legen nahe, dass auf 1000 Geburten 100 Fälle mit einem Spontanabort, 10 Fälle mit einer Extrauterin gravidität und ein Fall mit einer Blasenmole

TAB. 1 Inzidenz mehrfacher Aborte	
Sporadischer Abort	15%
Zwei Aborte in Folge	2%
Drei Aborte in Folge	0,5–1%
Wahrscheinlichkeit für drei Aborte in Folge	$(0,15)^3 = 0,3\text{--}0,4\%$

aufzutreten. „Nur ca. 30% aller Fruchtanlagen erreichen als normale Feten den Geburtstermin. Das Alter und bereits erfolgte Abortus sind die grössten Risikofaktoren“, erklärte Dr. Schlatter Gentinetta (Tab. 1). Aetiologisch stehen Chromosomenanomalien beim Embryo im Vordergrund. Daneben spielen auch Uteruspathologien, Endometriuminfektionen und Zervixinsuffizienz eine Rolle, bei fast 50% der Fälle bleibt die Ursache unklar [2] und die Frau damit im Ungewissen.

Kommt es zu einem Abortus oder wird eine Extrauterin gravidität oder sonst eine Anomalie entdeckt, so brauchen die betroffenen Frauen neben medizinischer Hilfe vor allem auch Verständnis, Trost und Gespräche. Wie gross die Enttäuschung sein kann, schilderte Dr. Schlatter Gentinetta. „Es wird nicht gross darüber geredet, aber es macht grosse Probleme und Trauer bis hin zu Depressionen“, so ihre Erfahrung. Dass Spontanaborte als Regulativ der Natur bei einer Pathologie des Embryos anzusehen sind, sei ein schwacher Trost.

Häufiger Notfall

Eine starke vaginale Blutung und Schmerzen bei positivem Schwangerschaftstest ist häufig ein Notfall. Die Differenzialdiagnose umfasst die sehr frühe intrauterine Schwangerschaft, die frühe gestörte intrauterine Schwangerschaft wie auch die Extrauterin gravidität. Der intravaginale Ultraschall ist zum wichtigsten Diagnoseinstrument geworden. Er erlaubt in den meisten Fällen eine differenzialdiagnostische Unterscheidung von Abortus completus, incompletus und moliger Degeneration. Die Unterscheidung eines Abortus imminens von einem Abortus incipiens oder Abortus progrediens ist klinisch (Blutungsintensität, Zervixöffnung). Weiterhin können pathologische Veränderungen des Uterus erfasst werden. Die HCG-Verlaufskontrolle hat eine ergänzende diagnostische Bedeutung.

Abortus incompletus

Eine Therapieoption beim Abortus incompletus sei neben Operation und Prostaglandinen auch „Abwarten“, erklärte **Dr. Judith Pök**, leitende Ärztin der Frauenpoliklinik am USZ. Die Wahrscheinlichkeit des Überganges eines Abortus incompletus in die irreversiblen Stadien des Abortgeschehens beträgt nach 4–6 Wochen mehr



als 90%. Das therapeutische Vorgehen bei den oft fließend ineinander übergehenden Abortstadien richtet sich nach dem Ultraschallbefund und der Blutungsintensität sowie den Wünschen der Frau, erklärte Dr. Pók. War früher noch die Abortkürettage Routine, so kann heute auch mit Prostaglandinen die Ausstossung der Frucht erreicht werden (400 µg Misoprostol per os Anfangsdosis ist keine schlechte Option, evtl. repetitiv). Nicht vergessen sollte man bei allen rhesus-negativen Frauen eine Rhesusprophylaxe.

Die operative Entleerung des Uterus ist die schnellste und effizienteste Methode mit hoher Sicherheit. Die Verwendung einer stumpfen Kürette ist geboten um Verletzungen des Myometriums und der Zona basalis als der endometrialen Regenerationsschicht vorzubeugen. Sie führen zu Granulationen, Narbenbrücken und Synechien des Uteruskavums bis zur totalen Verödung. Die klinischen Folgen, eine uterine Amenorrhoe und sekundäre Sterilität, finden im Fritsch-Asherman-Syndrom ihre kausale Beschreibung.

Ein Problem auch in der Reproduktionsmedizin, wie **Dr. med. Katharina Schiessl** bestätigte. Eine Wiederherstellung des Cavum uteri sei zwar möglich, aber der Erfolg danach nicht garantiert (33% Lebendgeburten, wenn der Eingriff in hochspezialisierten Zentren durchgeführt wird [3]). Dr. Schiessl diskutierte, welche Verfahren bei Abortus und EUG aus Sicht der Reproduktionsmedizinerin besser sind. Operieren oder Abwarten bei Abort sind in Bezug auf nachfolgende Schwangerschaften gleich [4]. Eine Cochrane-Analyse zeigt die Gleichwertigkeit der Verfahren Misoprostol-Spontauverlauf und Misoprostol-Kürettage auf, die Erfolgsrate liegt bei 80–99%. Für weitere Schwangerschaften wurde in der Studie kein Unterschied in der nachfolgenden Fertilitätsrate aufgezeigt [5]. „Es bleibt eine Einzelfallentscheidung in Absprache mit der Patientin“, schloss Dr. Schiessl. Das gelte vor allem auch bei der EUG, da die Datenlage hier unzureichend sei. Wichtig sei bei operativen Eingriffen immer die Expertise mit einem Verfahren. „Primum non nocere“. Mit jedem Fehlschlag steigt der Leidensdruck der betroffenen Paare.

Extrauterin gravidität EUG

Die Nidation einer befruchteten Eizelle ausserhalb des Cavum uteri zeigt weltweit eine ansteigende Inzidenz und beträgt derzeit ca. 10:1000 Geburten. Darauf verwies **Dr. med. Claudia Canonica**. Je nach Ort der ektopen Einnistung (98% Tube, 1% Ovar, 1% Bauchhöhle) ist die Symptomatik unterschiedlich. Die Verdachts- und/oder Differenzialdiagnose einer EUG steht und fällt mit dem HCG-Nachweis. Der zweite Pfeiler, auf dem die Frühdiagnostik der Extrauterin gravidität steht, ist die transvaginale Sonographie. Aufgrund der Möglichkeit, dass Verlaufsformen der EUG zu einer plötzlichen, lebensbedrohlichen Erkrankung führen können, sollten alle Verdachtsmomente ausgeräumt werden. Risikofaktoren sind in erster Linie Affektionen der Tuben (Infektion, Operation) und Rauchen. Auch die IVF und bestimmte Kontrazeptiva erhöhen das Risiko.

Bei rund einem Drittel der Patientinnen kann eine EUG konservativ-medikamentös durch Methotrexat (50 mg/m² i.m.; i.v., p.o.) behandelt werden. Voraussetzung ist eine hämodynamisch stabile Patientin, die zustimmt und auch das Follow-up bereit ist mitzumachen zudem dürfen keine Kontraindikationen vorliegen (Rupturverdacht, hohes HCG (über 5000), fetale Herzaktivität, freie Flüssigkeit im Peritoneum usw.). Die Verlaufskontrollen erfolgen über ein HCG-Monitoring und mittels Ultraschall. Je nach Regimen (singel dose, multi-dose) entwickeln 30%–40% der Frauen mil-



Dr. med. Judit Pók, Dr. med. Katharina Schiessl, Dr. med. Claudia Canonica, Dr. med. Christina Schlatter (v.l.n.r.)



Prof. Dr. Rosmarie Caduff, Dr. med. Gian-Piero Ghisu, Dr. med. Natalie Gabriel (v.l.n.r.)

de aber reversible Nebenwirkungen an Haut- und Schleimhäuten. Der Tubarabort geht oft mit Schmerzen einher (cave keine NSAR). Nach Methotrexatgabe ist es ratsam vor der nächsten Schwangerschaft eine gewisse Zeitspanne vergehen zu lassen (wash-out von Methotrexat), die Literaturdaten schwanken hier zwischen 2–6 Monaten. Eine Folsäure-Substitution ist nur bei multi-dose Schemata erforderlich.

Das Risiko einer weiteren EUG liegt nach einem Ereignis bei 15% und nach zwei EUGs bei 30%. Diese Rezidivhäufigkeit besteht in gleicher Weise sowohl nach operativem Verfahren (tubenerhaltender Operation, Salpingektomie) als auch nach medikamentöser Behandlung. Vorgehen mit tubenerhaltenden Operationsverfahren sind häufiger möglich geworden, eine primäre Laparotomie ist äusserst selten nötig. Beta-HCG Verlaufskontrollen sind bei Salpingotomie wichtig, um die vollständige Entfernung von Trophoblastgewebe zu bestätigen. Plateaus bzw. ein Verlauf mit Wiederanstieg der HCG-Werte sprechen für vitale Chorionresiduen. Hier sind die Relaparoskopie oder eine Methotrexattherapie in Betracht zu ziehen.

Eine Rarität konnte die Pathologin **Prof. Dr. Rosmarie Caduff** zeigen: Bei einer 84jährigen Frau wurde im Laufe einer Darmoperation ein Adnextumor entdeckt, es handelte sich um eine mumifizierte EUG.

Blasenmole und p57-Expression

Prof. Caduff erklärte, was histopathologisch im Abortmaterial untersucht wird und was es zur Befundinterpretation zu wissen gilt. Je nach Alter der Gravidität, Parität und mütterlichen Krankheiten (klinische Angaben, die der Pathologe wissen will!) wird nach

Zeichen chromosomaler Aberrationen und Plazentabildungsstörungen PBS gesucht. PBS und vaskulär zirkulatorisch bedingte Aborte werden am häufigsten gefunden. Wichtig ist die Diagnose einer kompletten Blasenmole (CHM) im Frühstadium nicht zu verpassen. Molen sind Fertilisationsfehler oder Fehler der Meiose abnormaler paternaler Anteile zur Zygote. Eine Unterscheidung zwischen partieller und kompletter Blasenmole kann durch eine p57-Bestimmung vorgenommen werden. p57 wird von mütterlichen Allelen exprimiert und fehlt dementsprechend wenn nur väterliches genetisches Material vorhanden ist. „Die Diagnose ist einfacher geworden“ bestätigte Prof. Caduff.

Wegen der fließenden Übergangsmöglichkeit in invasive und metastasierende Wucherungen im Sinn von Trophoblasttumoren liegt ihre klinische Bedeutung in der ernstesten Bedrohung der Frau. Als hormonproduzierende Neubildungen liegt in der HCG-Produktion ein wichtiges Kriterium für Dignität und Verlauf im Sinne eines spezifischen Tumormarkers.

Gestationsbedingte trophoblastäre Neoplasie

Klinik und Therapie der Blasenmole diskutierte **Dr. med. Gian-Piero Ghisu**. Die erste Massnahme besteht in der Entleerung des Uterus durch Saugcurettagen. Die Perforationsgefahr ist hoch, daher sollte die Evacuation möglichst ohne Kontakt zwischen Saugkanüle und Fundus unter sonographischer Kontrolle erfolgen. Ein Priming mit Prostaglandinen könnte zu einer Streuung von Trophoblastzellen führen, weshalb es umstritten ist.

Komplette Molen, die mit beta-hCG-Werten >100'000 U/l, grossen Theca-Lutein-Zysten und/oder einer bedeutenden Uterusvergrößerung assoziiert sind, gehen häufiger mit einer Trophoblastpersistenz oder mit der Entwicklung einer GTN (gestationsbedingten trophoblastären Neoplasie: invasive Mole oder sogar Chorionkarzinom) einher. In diesen high risk-Situationen ist – nach der operativen Entleerung des Uterus – eine „prophylaktische“ Chemotherapie indiziert.

Die gestationsbedingten trophoblastären Neoplasien umfassen das Chorionkarzinom, den PSTT (Placental site trophoblastic tumor, selten) sowie andere, extrem seltene, maligne Trophoblasttumoren. Das Chorionkarzinom hat ein hohes metastatisches Potenzial, ist aber auch sehr chemosensitiv und gut therapierbar [6].

Dringend erforderlich ist ein längerfristiger Follow-up nach Molenausräumung und eine sichere Antikonception, da das beta-hCG als Marker verwendet wird, betonte Dr. Ghisu. Das Risiko einer Trophoblastpersistenz liegt nach kompletter Mole bei 18–28%, nach partieller bei 2–4%. Eine Trophoblastpersistenz liegt vor, wenn im Follow-up das beta-hCG eine Plateaubildung zeigt, einen Anstieg erfährt, über eine längere Periode bestimmbar bleibt oder ein Chorionkarzinom histologisch gesichert wird.

Bei Trophoblastpersistenz gilt es zu überlegen, ob ein exspektatives Vorgehen, eine Rekürettage oder eine Chemotherapie (Mono-, Polychemotherapie) vorgesehen werden soll. Bei asymptomatischen Patientinnen mit einzig einer Trophoblastpersistenz und unauffälliger Bildgebung (Metastasenausschluss) kann – sofern die Patientin regelmässige beta-hCG-Kontrollen vornehmen lässt und das beta-hCG nicht ansteigt – auch länger als 6 Monate nach Molenausräumung zugewartet werden. Die Rationale für ein Abwarten liefert eine Arbeit von Agarwal et al. [7], der knapp 14000 Verläufe aufgeschlüsselt hat. Demnach kam es in 92% der Molen zu Spontanremissionen innerhalb von sechs Monaten. Bei 98% der Patientinnen,

die nach 6 Monaten weiterhin eine Trophoblastpersistenz zeigten, aber zu diesem Zeitpunkt noch nicht zwingend eine Chemotherapie brauchten und daher weiter beobachtet wurden, normalisierte sich das beta-hCG innerhalb weiterer 6 Monate. Indikationen für eine Chemotherapie sind in jedem Fall der histologische Nachweis eines Chorionkarzinoms oder von Metastasen, ein beta-hCG-Anstieg oder die fehlende Möglichkeit von regelmässigen beta-hCG-Kontrollen. Zum Einsatz kommen Monotherapien mit Methotrexat als Mittel der Wahl oder Actinomycin D. Etoposide oder 5-FU sind weitere mögliche Substanzen. Die Chemotherapie wird bis zum Abfall des beta-hCG unter die Nachweisgrenze fortgeführt. Darauf werden 2–3 Konsolidierungszyklen verabreicht. Mit einer Schwangerschaft sollte gewartet werden, bis der Follow-up abgeschlossen ist bzw. bis ein Jahr nach der Chemotherapie, weshalb zu einer sicheren Antikonception – empfohlen werden kombinierte Ovulationshemmer – unbedingt geraten werden muss.

Dr. med. Natalie Gabriel fasste die Datenlage zum Chorionkarzinom zusammen. 50% dieser Tumoren entwickeln sich nach kompletten Blasenmolen, 25% nach normalen Schwangerschaften und 25% nach Spontanaborten oder EUG. Charakteristisch sei die frühe hämatogene Metastasierung, wobei Lungenmetastasen am häufigsten sind. Das Chorionkarzinom spricht sehr gut auf Chemotherapie an und hat auch in der metastasierten Situation eine gute Prognose. Allerdings sterben 90% der Fälle unbehandelt innerhalb eines Jahres.

Das Staging ist für Therapie entscheidend, es wird zwischen low-risk und high-risk Chorionkarzinomen unterschieden. Erstere können eine Monotherapie mit Methotrexat plus Leucovorin oder Dactinomycin bekommen. Standard für Hochrisiko-Patientinnen ist das EMA/CO-Schema, bei dem Etoposid, Methotrexat, Actinomycin Vincristin und Cyclophosphamid in einer bestimmten Abfolge zum Einsatz kommen. Das Monitoring mit HCG-Kontrollen und eine sichere Antikonception sind erforderlich. Eine Hysterektomie ist nur selten indiziert.

▼ SMS

Quelle: Fortbildung der Klinik für Gynäkologie am Universitätsspital Zürich „Gestörter Frühschwangerschaft: EUG, Abort und Trophoblasttumor“ 19. April 2012

Literatur:

1. Voigt H.J.: Pathologie der Frühschwangerschaft. Der Gynäkologe, 2003, Volume 37, Number 5, Pages 443-458.
2. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S: Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. 1984 Am J Obstet Gynecol 148:140-146.
3. Fernandez H, et al. „Fertility after treatment of Asherman's syndrome stage 3 and 4“. 2006, J Minim Invasive Gynecol 13 (5): 398-402.
4. Nanda K et al.: Expectant care versus surgical treatment for miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14;3:CD003518.
5. Neilson JP, et al: Medical treatments for incomplete miscarriage (less than 24 weeks). Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):
6. Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. Lancet 2000; 356: 36-39.
7. Agarwal R et al.: Chemotherapy and human chorionic gonadotropin concentrations 6 months after uterine evacuation of molar pregnancy: a retrospective cohort study. Lancet. 2012 Jan 14;379(9811):130-5. Epub 2011 Nov 28.