

mit 4–18%, die perinatale Mortalität mit 11–20% und die Spontanabortalrate mit 15–40% angegeben.

■ Zustand nach Lebertransplantation

Eine Schwangerschaft nach Lebertransplantation ist möglich, sollte jedoch erst bei stabiler Transplantatfunktion nach dem ersten Jahr geplant werden (keine Steroide, CMV-Risiko!). Bei eingeschränkter Transplantatfunktion ist eine Schwangerschaft problematisch (Cave: kombinierte orale Kontrazeptiva). **Immunsuppressive Medikamente** (Tacrolimus, Azathioprin) müssen während der Schwangerschaft fortgeführt werden.

Unter engmaschiger Kontrolle beeinflusst die Schwangerschaft nach Lebertransplantation nicht die Transplantatfunktionsraten und das Überleben. Sie geht aber mit einem erhöhten Risiko für Diabetes, Nierenfunktionsverschlechterung, Schwangerschaftshypertonie/Präeklampsie (s. Kapitel 11.8 „Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen“) einher und ist aufgrund der erhöhten Raten von Fehl- und Frühgeburten, neonatalen Komplikationen und peripartalen Infektionen als Risikoschwangerschaft anzusehen.

■ Budd-Chiari-Syndrom

Die Erstbeschreibung einer Lebervenenenthrombose berichtete über eine Patientin im Wochenbett. Die Erkrankung manifestiert sich mit rechtsseitigen Oberbauchschmerzen, Ikterus und Aszites. Die Diagnostik basiert auf Duplexsonografie, MRT und **Thrombophilie-Screening** (bei 95% positiv, z. B. Faktor-V-Leiden-Mutation). Die Therapie umfasst die Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin und den vorsichtigen Einsatz von Diuretika (Cave: Spironolacton). Eine Schwangerschaft ist bei präexistentem behandeltem Budd-Chiari-Syndrom nicht kontraindiziert (Cave: Patientinnen mit Prothrombin-Mutation) [19].

11.15.6 Pankreas

■ Pankreatitis

Die Inzidenz der **akuten Pankreatitis** in der Schwangerschaft wird etwa mit 30 auf 100 000 Schwangerschaften angegeben [7]. Eine biliäre Ursache wird in mehr als zwei Drittel aller Fälle gefunden [7].

Die **Diagnose** einer Pankreaserkrankung wird aus der Kombination von Schmerzen und erhöhter Lipase im Serum gestellt. Die meisten Pankreatitiden in der Schwangerschaft verlaufen leicht und haben bei konservativer **Therapie** (Infusionen, kurzfristige Nahrungskarenz, früh enterale Ernährung, Schmerztherapie, Stressulkusprophylaxe) eine gute Prognose für Mutter und Kind [7]. Bei schwerer biliärer Pankreatitis und septischen Komplikationen ist die umgehende ERC mit Pankrotomie indiziert (s. Abschnitt „Cholelithiasis“, S. 444).

Wird in der Schwangerschaft bei jüngeren Patientinnen eine **chronische Pankreatitis** vermutet und bleibt die Ursache unklar, sollte auch an die (seltene) hereditäre Form gedacht werden, für die Mutationen im Trypsinogen-Gen ursächlich sein können. Bei chronischer Pankreatitis ist in der Schwangerschaft auf eine ausreichende Substitution mit Enzympräparaten und auf den Blutzucker zu achten, sofern eine Pankreasinsuffizienz besteht, um die Entwicklung des Kindes nicht zu gefährden.

Konsil

Die rechtzeitige Diagnose und Therapie einer familiären Hypertriglyzeridämie kann Komplikationen während der Schwangerschaft verhindern und sollte in Kooperation mit einer Spezialprechstunde erfolgen.

11.16 Dermatologische Erkrankungen

K. Technau

Neben den physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft können auch pathologische Zustände am Hautorgan auftreten. Spezifische Dermatosen, d. h. nur in der Schwangerschaft auftretende Erkrankungen, müssen von bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Erkrankungen, die sich unter der Schwangerschaft verschlechtern, differenziert werden. Wichtig ist es, zwischen akut therapiebedürftigen und harmlosen Veränderungen, die weder für die Mutter noch das ungeborene Kind von Krankheitswert und damit zwingend behandlungsbedürftig sind, zu unterscheiden.

11.16.1 Schwangerschaftsspezifische Dermatosen

Schwangerschaftsspezifische Dermatosen stellen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, deren Ätiologie mit Ausnahme des Pemphigoid gestationis (PG) bisher nicht bekannt ist. Holmes und Black führten 1983 eine erste Klassifikation ein, die 1998 von Shornick überarbeitet wurde [6]. Die Abb. 11.29 zeigt eine Übersicht der Schwangerschaftsdermatosen nach der aktuellen Klassifikation von Ambros-Rudolph [1] sowie das entsprechende diagnostische Vorgehen.

Leitsymptom Juckreiz. Leitsymptom der Schwangerschaftsdermatosen ist ein für die Schwangere sehr belastender Juckreiz. Lange war die Pathophysiologie des Juckreizes nur rudimentär verstanden. Neuere Untersuchungen zeigen: Juckreiz (Pruritus) entsteht durch Aktivierung afferenter unmyelinisierter C-Fasern der Haut. Diese besitzen Histaminrezeptoren, Protease-aktivierte Rezeptoren 2 (PAR-2), Endothelinrezeptoren und TRPV (Transient Receptor Potential Channels, Vanilloid-Rezeptor-Unterfamilie). Somit sind Histamin, Tryptase, Endothelin, Interleukine, die Substanz P, Bradykinin und Prostaglandine an der Auslösung und Verstärkung dieser Sen-

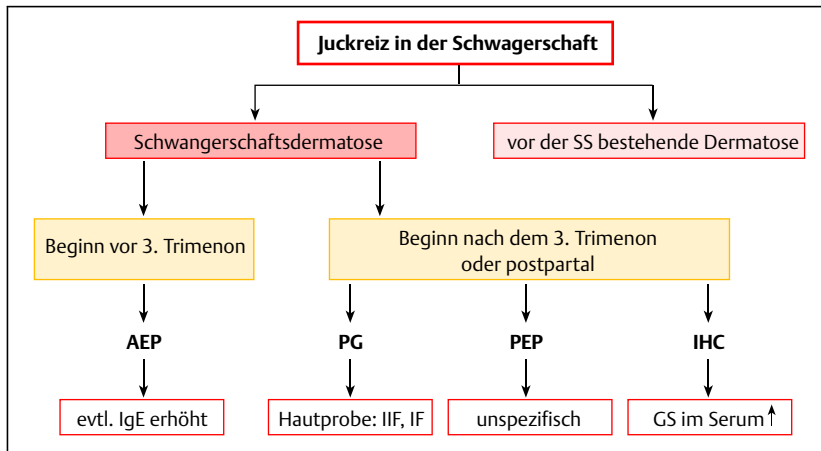


Abb. 11.29 Diagnostischer Algorithmus bei schwangeren Patientinnen mit Juckreiz (Quelle: [1]). AEP: atopische Schwangerschaftsdermatose, PG: Pemphigoid gestationis, PEP: polymorphe Schwangerschaftsdermatose, IHC: intrahepatische Cholestase, IIF: indirekte Immunfluoreszenzuntersuchung, IF: Immunfluoreszenzuntersuchung, GS: Gallensäure.

sation beteiligt. Entsprechend sind die therapeutischen Konzepte ausgerichtet. Juckreiz kann peripher und zentral ausgelöst werden [12, 13, 14].

■ Atopische Schwangerschaftsdermatose (AEP, Atopic Eruption of Pregnancy)

Definition. In dieser Gruppe werden Prurigo gestationis (Pruritus of pregnancy, PP), pruriginöse Follikulitis der Schwangerschaft (Prurigo follicularis, Pruritic Folliculitis of Pregnancy, PF) und Ekzemveränderungen während der Schwangerschaft zusammengefasst.

Epidemiologie. AEP ist die häufigste Dermatoe der Schwangerschaft; aufgrund der uneinheitlichen Einteilung und der Betreuung durch verschiedene ärztliche Disziplinen ist eine Häufigkeitsangabe schwierig.

Ätiologie. AEP ist durch eine positive Eigen- und/oder Familienanamnese hinsichtlich bestehender atopischer Erkrankungen gekennzeichnet (Ekzeme an typischer Lokalisation, allergische Rhinitis, allergisches Asthma bronchiale). Pathologisch erhöhte IgE-Level werden gehäuft gemessen.

Pathogenese. Schwangerschaftsspezifische immunologische Faktoren scheinen AEP zu triggern: Neben der Reduktion der zellulären Abwehr und der Interleukine IL-2, -12 und Interferon- γ durch Th 1-Lymphozyten überwiegt die humorale Abwehr mit verstärkter Sekretion der Th 2-Zytokine IL-4 und IL-10 [10].

Klinik und Prognose. Trotz vorbestehender Atopieneigung erleben $\frac{3}{4}$ der betroffenen Patientinnen in der Schwangerschaft zum ersten Mal überhaupt oder nach einer langen krankheitsfreien Phase juckende Hautläsionen. Typisch ist das frühe Auftreten der Symptome vor dem 3. Trimenon. Ihrem klinischen Erscheinungsbild entsprechend, können 2 Typen unterschieden werden:

- Der *Ekzem-Typ* (Häufigkeit ca. $\frac{2}{3}$): Betroffen sind die typischen atopischen Regionen im Gesicht, Nacken, Dekolleté, Ellenbeugen und Kniekehlen.



Abb. 11.30 Atopische Schwangerschaftsdermatose vom papulösen Typ: stark exkorierte kleine Knötchen am Stamm (mit freundlicher Genehmigung der Universitäts-Hautklinik Freiburg).

- Der *papulöse Typ* (Häufigkeit ca. $\frac{1}{3}$): disseminierte kleinknotige Läsionen am Stamm (Abb. 11.30) und den Extremitäten oder mehrere Millimeter messende, meist zerkratzte Knoten mit Betonung der Schienbeine und lateralen Armpartien.

Für den Fetus besteht keine Gefahr; allerdings wird ein höheres Risiko für atopische Disposition beschrieben. Die mütterliche Prognose ist ebenfalls gut; unter adäquater Therapie kommt es in der Regel zu einer schnellen Besserung. Bei erneuter Schwangerschaft kann AEP wieder auftreten.

Differenzialdiagnostik/dermatologisches Konsil. Wichtig ist es, andere pruriginöse Dermatosen, insbesondere Pemphigoid gestationis (PG) und intrahepatische Cholestase (IHC) der Schwangerschaft, auszuschließen. Daneben müssen andere pruriginöse schwangerschafts-unabhängige Erkrankungen wie z. B. Skabies, Dermatitis herpetiformis Dühring, Kontaktallergien (mit und ohne Streureaktion) oder Arzneimittellexantheme mittels

Anamnese, Inspektion und Hautbiopsie zur Histologie mit Immunfluoreszenzuntersuchungen ausgeschlossen werden.

Therapie. Ähnlich wie bei der schwangerschaftsunabhängigen atopischen Dermatitis ist die Therapie nach der Schwere der Symptomatik auszurichten. Bei leichten Beschwerden werden neben einer rückfettenden Basispflege lokale Kortikosteroide (Klasse II–III) angewendet; bei ausgeprägter Symptomatik kann diese Therapie mit oraler Gabe von Antihistaminika und systemischen Kortisonpräparaten kombiniert werden. Bei generalisiertem Bild (papulomatöser Typ) eignet sich eine Bestrahlungsserie mit UVB-Licht als effektive und sichere Kombinationsmöglichkeit zur Systemtherapie.

■ Polymorphe Schwangerschaftsdermatose (PEP, Polymorphic Eruptions of Pregnancy)

Definition. Synonyme Begriffe umfassen PUPPP (Pruritic urticarial Papules and Plaques of Pregnancy), das toxische Schwangerschaftsexanthem und die späte Prurigo der Schwangerschaft (Late Onset Prurigo of Pregnancy). PEP ist eine insgesamt benigne, durch das Ende der Schwangerschaft sich in der Regel selbst limitierende, aber stark juckende Dermatose.

Epidemiologie. PEP ist mit einer Häufigkeit von ca. 1 : 160 nach AEP die zweithäufigste Schwangerschaftsdermatose. Betroffen sind vorwiegend Erstgebärende, insbesondere bei Mehrlingsschwangerschaft. PEP tritt typischerweise erst im 3. Trimenon der Schwangerschaft auf; nur ca. 15% der Betroffenen entwickeln eine PEP direkt postpartal.

Pathogenese. Der Pathomechanismus ist nach wie vor ungeklärt. Im Labor werden keine spezifischen Veränderungen der Hormonkonzentrationen oder der immunologischen Parameter bis auf eine Erhöhung des Serumkorti-



Abb. 11.31 In der Leistenhaut aufgetretene juckende Knötchen und urtikarielle Plaques bei polymorpher Schwangerschaftsdermatose (mit freundlicher Genehmigung der Universitäts-Hautklinik Freiburg).

tionspiegels gefunden. Gewebsdehnung durch schnelle Gewichtszunahme wird als Triggerfaktor diskutiert.

Klinik und Prognose. In der Regel treten zunächst stark juckende, knötchenhafte und urtikarielle Läsionen an der gedehnten Bauchhaut, vor allem im Bereich vorbestehender Striae distensae auf; typischerweise bleibt die Periumbilikalregion ausgespart. Neben den seitlichen Bauchpartien können die Gesäßregion und die proximalen Oberschenkel mit betroffen sein (Abb. 11.31). Bei ca. der Hälfte der Patientinnen wird das Bild im Verlauf deutlich polymorph mit Entwicklung von kokardenartigen Läsionen, Erythemen oder ekzematischen Herden.



Bei PEP besteht keine Gefährdung der Schwangerschaft oder des Fetus; durch den quälenden Juckreiz kann der Nachtschlaf der Patientin jedoch erheblich gestört sein.

Rezidive bei Folgeschwangerschaften sind nicht bekannt. Treten die Symptome im 3. Trimenon auf, bilden sie sich meist spontan innerhalb weniger Tage postpartal zurück [15, 16].

Diagnostik. Laborveränderungen und die histologische Untersuchung entnommener Hautproben sind unspezifisch, die Immunfluoreszenzuntersuchungen sind negativ. Wegweisend ist das typische klinische Bild [9].

Differenzialdiagnostik / dermatologisches Konsil. Der sichere Ausschluss eines Pemphigoid gestationis rechtfertigt auch bei typischer Klinik die Entnahme einer Hautprobe für die konventionelle histologische und die Immunfluoreszenzuntersuchung. Andere differenzialdiagnostische Überlegungen umfassen Arzneimittellexantheme oder Urtikaria.

Therapie. Bei leichteren Beschwerden beginnt man mit lokalen Kortikosteroiden und kann diese bei ausgeprägter Symptomatik und Leidensdruck der Mutter mit Antihistaminika oral und evtl. kurzfristig mit systemischen Kortisonpräparaten (40–60 mg Prednisolon pro Tag) kombinieren. Wichtig ist die Aufklärung der werdenden Mutter über die Harmlosigkeit und den zu erwartenden Verlauf der Erkrankung.

■ Pemphigoid gestationis (PG)

Definition. Weit verbreitet ist auch noch der irreführende Begriff Herpes gestationis. Das Schwangerschaftspemphigoid ist eine seltene Autoimmundermatose, die in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft oder in der Postpartalperiode auftritt.

Epidemiologie. Die Inzidenz von 1 : 50 000–60 000 weist den PG als eine seltene Erkrankung aus.

Ätiologie. PG tritt in der zweiten Schwangerschaftshälfte, meist erst im 3. Trimenon oder postpartal auf. Eine

Korrelation mit den Haplotypen HLA-DR3 und -DR4 wird beschrieben. Die Produktion von Autoantikörpern kann bereits in der ersten Schwangerschaft Krankheitssymptome auslösen, bei weiteren Schwangerschaften treten in der Regel Rezidive mit schwererer Symptomatik und früherem Krankheitsbeginn auf.

Pathogenese. Zirkulierende komplementfixierende IgG-Antikörper der Untergruppe IgG1 binden an das 180-kDa-Protein (BP 180 oder BP-Ag 2), welches an den Hemidesmosomen der Basalmembranzone der Haut lokalisiert ist. Nach Bindung der Antikörper wird die Komplementkaskade aktiviert und Chemotaxis eosinophiler Leukozyten sowie die Freisetzung proteolytischer Enzyme eingeleitet. Die primäre Immunantwort spielt sich in der Plazenta an den chorionalen und amniotischen Epithelien ab, die ebenfalls ektodermalen Ursprungs sind. Die abweichende Expression von MHC-Molekülen der Klasse II an den chorionalen Villi lässt eine allogene Immunreaktion auf ein plazentares Matrixantigen väterlichen Ursprungs vermuten [3, 9, 15].

Klinik und Prognose. Neben einem massiven Juckreiz treten bevorzugt am Abdomen primär meist urtikarielle Knötchen und Plaques auf, die sich zentrifugal ausbreiten können (Abb. 11.32). Die Periumbilikalregion ist mit betroffen; Gesicht, Schleimhäute, Hand- und Fußflächen bleiben in der Regel ausgespart. In der Folge können sich gruppierte Bläschen (die in der Vergangenheit zur Namensgebung Herpes gestationis führten) und bullöse Läsionen entwickeln.

Nach der Entbindung kommt es regelmäßig zu einer schnellen und meist spontanen Abheilung der Dermato- se, wobei Rezidive bei erneuter Schwangerschaft früher einsetzen und schwerer ausgeprägt sind. Ebenfalls können nachfolgend leichtere Rezidive während der Menstruation oder bei hormoneller Kontrazeption eintreten. Die kindliche Prognose ist im Allgemeinen gut; ca. 10% der Neugeborenen haben bei Geburt durch plazentaren Antikörperübertritt diskrete Hautveränderungen, die innerhalb der ersten Lebenswochen komplett und spontan abheilen. Die Kinder sind bei der Geburt häufig kleiner als der Durchschnitt, Frühgeburten – allerdings ohne erhöhte Morbidität oder Mortalität – kommen gehäuft vor.

Diagnostik. Die Diagnosesicherung erfolgt durch konventionelle Histologie und Immunfluoreszenzuntersuchungen. Die histologische Untersuchung einer Hautprobe läsionaler Haut zeigt im Vollbild eine eosinophilenreiche Entzündung mit subepidermaler Spaltbildung. In der direkten Immunfluoreszenzuntersuchung (IF) periläsionaler Haut lassen sich lineare C3-Ablagerungen an der Basalmembranzone, seltener auch IgG-Ablagerungen beobachten. Mittels indirekter Immunfluoreszenzuntersuchung (IIF) können im Idealfall zirkulierende Anti-Basalmembran-AK im Serum nachgewiesen werden; diese binden im Rahmen der Salt-Split-Skin-Technik an das Blasendach einer künstlich erzeugten Blase. ELISA- und Immunoblotverfahren ermöglichen es, die Krankheit zu



Abb. 11.32 Pemphigoid gestationis mit Rötung und Bläschenbildung, die sich vom Abdomen aus zentrifugal ausbreiten.

überwachen, da die Antikörper-Level gut mit der Krankheitsaktivität korrelieren [9, 15].

Differenzialdiagnostik/dermatologisches Konsil. In der urtikariellen Phase müssen die PEP und das Erythema exsudativum multiforme abgegrenzt werden. Weitere Differenzialdiagnosen stellen das bullöse Pemphigoid und die Dermatitis herpetiformis dar.

Therapie. Abhängig von der Krankheitsaktivität und der Symptomatik zielt die Therapie darauf ab, den Juckreiz zu beseitigen und der Blasenbildung vorzubeugen.

In der Regel ist beim Pemphigoid gestationis initial eine Systemtherapie mit Prednisolonacetat 0,5–1 mg/kg KG/d erforderlich. Nach Befundbesserung kann die Dosierung reduziert werden, sollte aber kurz vor der Entbindung wieder angehoben werden, um das häufig zu diesem Zeitpunkt auftretende Aufflammen des Krankheitsbildes zu verhindern.

Lediglich sehr milde Verläufe kommen mit einer lokalen Kortisontherapie evtl. in Kombination mit oralen Antihistaminika aus [14, 15]. Krankheitsverläufe, die mit syste-

mischer Steroidgabe nicht beherrscht werden können, profitieren evtl. von einer Immunophorese [17]. Diese soll die Krankheitsaktivität reduzieren, bis nach der Entbindung die volle Behandlungsbreite immunsuppressiver Therapeutika wieder zur Verfügung steht.

■ Intrahepatische Cholestase der Schwangerschaft (IHC, Intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)

Definition. Weit verbreitet werden die Synonyme Schwangerschaftscholestase oder Pruritus gravidarum/Prurigo gestationis verwendet. Die Erkrankung tritt während der Schwangerschaft mit heftigem Juckreiz auf.

Epidemiologie. Die Inzidenz ist regional sehr verschieden und wird für Zentraleuropa mit 0,2–2,4% angegeben. Es besteht ein deutliches Nord-Süd-Gefälle mit einer Inzidenz von bis zu 28% bei Schwangeren in Chile.

Ätiologie. IHC tritt in der zweiten Schwangerschaftshälfte, im 2.–3. Trimenon auf. Familiäre Häufungen werden beschrieben und weisen auf eine zumindest teilweise genetische Ursache hin, wohingegen die Korrelation der IHC mit einer atopischen Disposition kontrovers diskutiert wird. Vermutlich sind die Ursachen in einem polykausalen Geschehen aus genetischen, hormonellen und exogenen Faktoren zu sehen. Bei erneuter Schwangerschaft kommt es in bis zu 70% der Fälle zum Rezidiv.

Pathogenese. Durch eine verminderte Gallensäureausscheidung steigt der Gallensäurespiegel im Blut an. Bei einzelnen betroffenen Patientinnen wurden Mutationen der Transportproteine der Gallensekretion, z. B. ABCB4-(MDR3-)Gen identifiziert [5, 8]. Bei normalen Hormonspiegeln resultiert aus diesem Defekt keine klinische Symptomatik; nur bei den hohen Hormonspiegeln in der Spätschwangerschaft oder durch hormonelle Kontrazeption treten klinische Beschwerden auf. Östrogen- und Progesteronabbauprodukte führen zusätzlich zu einer Cholestase [8]. Als weitere Triggerfaktoren werden Ernährungsgewohnheiten diskutiert.

Klinik und Prognose. Typischerweise setzt der außergewöhnlich starke Juckreiz nahezu abrupt ein. Hand- und Fußflächen werden als erste Lokalisation beschrieben, aber gewöhnlich kommt es rasch zu einer Generalisation, und der Juckreiz bleibt während der gesamten (Rest-) Schwangerschaft präsent. Sichtbar sind in der Regel nur die Kratzspuren, eine Primäreffloreszenz kann nicht beobachtet werden, auch äußerlich unauffällige Haut weist den für die Schwangere quälenden Juckreiz auf.

Aus den Kratzartefakten können sich im Verlauf knotige Läsionen entwickeln. Ventrale Unterschenkelregion und Unterarme sind meist verstärkt betroffen. Bei ca. 10% der Schwangeren treten neben den Hautveränderungen Allgemeinsymptome wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Zeichen der Cholestase (Dunkelfärbung des Harns, Steatorrhö) auf. Sekundär sind diese Patientin-

nen gefährdet, durch Vitaminmalabsorption der fettlöslichen Vitamine (inklusive Vitamin K) Blutungskomplikationen und Gallensteine zu entwickeln.

Das Hauptaugenmerk muss bei dieser Erkrankung auf das **fetale Risiko** gerichtet werden: Frühgeburten sind eine präsenzte Gefahr und werden mit einer Häufigkeit von 19–60% angegeben [4, 5]. Bei Vitamin-K-Mangel der schwangeren Mutter sind Blutungskomplikationen mit Hämorrhagien von Mutter und Kind während der Geburt und postpartal zu erwarten.

Der Juckreiz verschwindet innerhalb von Tagen bis Wochen nach der Entbindung, kann aber bei hormoneller Kontrazeption oder erneuter Schwangerschaft wieder aufflammen.



Wegen des fetalen (auch lebensgefährdenden) Risikos und der Rezidivgefahr muss bei IHC in der Anamnese von einer Risikoschwangerschaft mit erhöhtem Überwachungsbedarf ausgegangen werden [4, 5].

Diagnostik. Hautproben führen nicht zur Diagnosesicherung: Feingewebliche Veränderungen sind unspezifisch, direkte und indirekte Immunfluoreszenzuntersuchungen sind negativ. Der wichtigste und empfindlichste Indikator ist der erhöhte Gallensäurespiegel bei weitgehend normalen oder diskret erhöhten Leberenzymen [8].

Differenzialdiagnostik/ dermatologisches Konsil. Juckreiz anderer Genese, inklusive Malignomen und Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus) sowie Nierenerkrankungen, muss ausgeschlossen werden.

Therapie. Therapeutisches Ziel ist die Reduzierung der Gallensäuren im Blut, um das fetale Risiko einschließlich Frühgeburt zu reduzieren und den Juckreiz der Mutter zu mildern. UDCA (Ursodeoxycholsäure) ist für IHC nicht zugelassen (Off-Label-Use), verbessert aber als einzige Substanz sowohl die Situation des Fetus als auch die mütterliche Symptomatik [2]. Die Dosierung erfolgt mit 15 mg/kg KG/d (oder 1 g/d gewichtsunabhängig) als Einzeldosis oder aufgeteilt in 2–3 Gaben/d bis zur Entbindung. Cholestyramin, Antihistaminika oder auch Kortikosteroide können den Juckreiz positiv beeinflussen [2, 7, 15], haben aber keinen Einfluss auf die fetale Prognose [2].



Aufgrund der komplexen Gesamtsituation ist bei der intrahepatischen Cholestase eine kooperative Betreuung durch Gynäkologen, Hepatologen, Dermatologen und Pädiater erforderlich.

11.17 Karzinom und Schwangerschaft

J. Baltzer

11.17.1 Spezielle Fragestellungen und Epidemiologie

Das Zusammentreffen von Karzinom und Schwangerschaft wirft eine Vielzahl von Fragen auf. Die vorrangigen Probleme zu Diagnostik und Behandlung sind in Tab. 11.66 zusammengestellt. Die aufgeführten Fragen zu Prognose, Verlauf der Karzinomkrankung in graviditate, Einflüsse des Karzinoms bzw. der Therapie auf den Fetus und auch die Möglichkeiten der Kontrazeption betreffen nahezu jedes Karzinom, unabhängig von der Lokalisation des Tumors.

Bei den diagnostisch-therapeutischen Maßnahmen bei Verdacht bzw. Vorliegen eines Karzinoms in graviditate dürfen allgemeine Gesichtspunkte nicht unberücksichtigt bleiben, wie das Einhergehen der Therapie mit einem deutlich erhöhten Risiko für das Kind bzw. eine Prognoseverschlechterung der Mutter bei abwartender Haltung [25]. Gleiches gilt für die ethischen bzw. psychosomatischen Aspekte [37].

Häufigkeiten. Unter Berücksichtigung der Häufigkeit von Malignomen in graviditate stehen Zervixkarzinom, Mammakarzinom und Ovarialkarzinom im Vordergrund [35], wobei das Zervixkarzinom und das Mammakarzinom die häufigsten malignen Tumoren in graviditate sind [45] (Tab. 11.67). Zur Koinzidenz von Schwangerschaft und Vulva- bzw. Vaginakarzinom existieren zu meist nur kasuistische Mitteilungen [46]. Ein Zusammentreffen von Endometriumkarzinom und Schwangerschaft stellt ein extrem seltenes Ereignis dar [8].

Bei den im Weiteren abgehandelten Karzinomen ist nicht mit einer metastatischen Absiedelung in Plazenta und Fetus zu rechnen. Der einzige Tumor, der zu einer metastatischen Absiedelung in Plazenta und fetale Leber führen kann, ist das maligne Melanom.

11.17.2 Zervixkarzinom

■ Ätiologie und Lokalisation

HPV-Infektion. Für die Entstehung von Präkanzerosen bzw. Karzinomen der Zervix spielt die chronische HPV-Infektion (humanes Papilloma-Virus) durch Hochrisikovi ren (u. a. 16 und 18) eine entscheidende Rolle. Von Bedeutung für die maligne Progression ist eine konstitutive starke Expression der viralen Onkogene E6 und E7 [5], [40]. Andererseits muss bedacht werden, dass die HPV-Infektion zwar in einem Teil der Fälle zur CIN (zervikale intraepitheliale Neoplasie) unterschiedlichen Grades führt; diese kann sich allerdings zurückbilden, stationär bleiben oder, wie ausgeführt, in ein Karzinom übergehen [7, 38].

Tabelle 11.66 Schwangerschaft und Karzinom.

- Sind Karzinome, die in graviditate auftreten durch besondere histomorphologische bzw. immunhistochemische Parameter charakterisiert?
- Sind es Karzinome mit besonders ungünstiger Prognose?
- Welche diagnostischen Maßnahmen sind in graviditate möglich bzw. nicht möglich?
- Beeinflusst die Schwangerschaft mit ihren typischen schwangerschaftsbedingten Veränderungen die Prognose des Karzinoms?
- Welchen Einfluss hat das Karzinom auf den Fetus?
- Welchen Einfluss hat die Behandlung des Karzinoms auf den Fetus?
- Ist infolge der Behandlung des Karzinoms eine Beendigung der Schwangerschaft unumgänglich?
- Muss einer Frau in der Geschlechtsreife nach Behandlung eines malignen Tumors von einer Schwangerschaft abgeraten werden oder ist das Austragen einer Schwangerschaft möglich?
- Welche kontrazeptiven Möglichkeiten bestehen nach Behandlung eines Karzinoms?

Tabelle 11.67 Inzidenz von Malignomen während der Schwangerschaft (Quelle: [35]).

Zervixkarzinom	1 : 1200 – 1 : 8000
Mammakarzinom	1 : 3000 – 1 : 10 000
Malignes Melanom	1 : 5000
Maligne Ovarialtumoren	1 : 12 000 – 1 : 100 000
Leukämie	1 : 75 000 – 1 : 100 000



HPV 16 und HPV 18 sind ursächlich an der Entstehung des Zervixkarzinoms beteiligt, eine Schwangerschaft hat keinen Einfluss auf die Prävalenz von HPV.

Metaplasiezone. Typische Lokalisation der Präneoplasien ist die Übergangszone zwischen Drüsenepithel der Zervix und Plattenepithel der Portio. Zu fast 90% treten Plattenepitheldysplasien in dieser Metaplasiezone auf [27]. Der typische Gestaltwandel der Zervix zu verschiedenen Lebensaltern mit Lokalisation der Metaplasiezone endozervikal bzw. an der Portiooberfläche wird in Abb. 11.33 deutlich [49].

Die für die Schwangerschaft typische Lokalisation von Frühveränderungen an der Portiooberfläche erleichtert die Früherkennung des Zervixkarzinoms bzw. seiner Vorstufen durch Zytologie in Verbindung mit der kolposkopischen Untersuchung bzw. dem HPV-Test [10, 26].

■ Diagnostik

Zytologie und Kolposkopie. Zu Beginn jeder Schwangerschaft erfolgt der zytologische Abstrich in Kombination mit der kolposkopischen Untersuchung. Für die Aus-

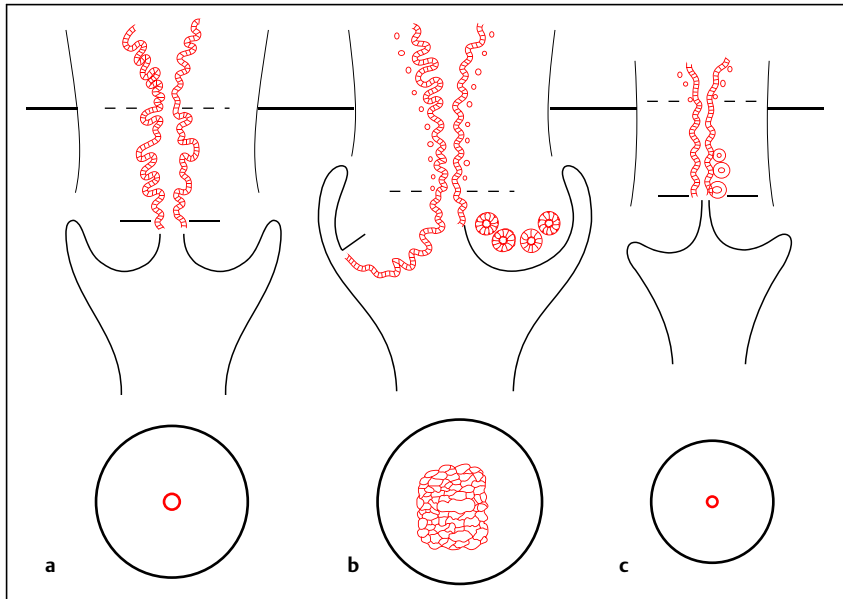


Abb. 11.33 Gestaltwandel der Zervix in den verschiedenen Lebensaltern (Quelle: [49]).

- a** junges Mädchen: Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze endozervikal.
- b** Geschlechtsreife Frau: Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze an der Portiooberfläche.
- c** Senium: Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze endozervikal.

Tabelle 11.68 Münchner Diagnoseschema der gynäkologischen Zytodiagnostik (Quelle: [36]).

Gruppe	Zytologischer Befund	Notwendige Maßnahmen
I	normales Zellbild	
II	entzündliche, regenerative, metaplastische oder degenerative Veränderungen, Hyper- und Parakeratosezellen	evtl. Abstrichwiederholung
III	schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen und/oder erhaltenes Zellmaterial: Carcinoma in situ oder invasives Karzinom nicht auszuschließen; abnorme Drüsen- und Stromazellen des Endometriums nach Menopause	kurzfristige zytologisch / kolposkopische Kontrolle nach lokaler Behandlung; bei Fortbestehen: histologische Klärung
IIID	Zellen einer Dysplasie leichten bis mäßigen Grades	zytologische Kontrolle in 3 Monaten
IVa	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ	histologische Klärung
IVb	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ, invasives Karzinom nicht sicher auszuschließen	
V	Zellen eines invasiven Karzinoms oder anderer maligner Tumoren	
0	technisch unbrauchbar (z. B. zu wenig Material, unzureichende Fixierung)	sofortige Klärung

wertung der Zytologie hat sich das Münchner Diagnoseschema, das neben dem Befund auch die erforderlichen Zusatzmaßnahmen aufführt, bewährt (Tab. 11.68) [36].

Kontrolluntersuchungen und Biopsie. Bei Vorliegen eines Abstrichergebnisses PAP IIID sind weitere zytologische Kontrollen unter Einschluss der Kolposkopie ausreichend, insbesondere, wenn durch die HPV-Analyse eine Low-Risk-Veränderung diagnostiziert wurde [41]. Bei der zusätzlichen kolposkopischen Untersuchung geht es im Wesentlichen um die Erkennung dysplastischer Veränderungen mit gezielter Zytologieentnahme, der Essigprobe als unverzichtbarem Bestandteil der kolposkopischen Un-

tersuchung zur Sichtbarmachung von Punktierung und Mosaik bzw. der Schiller-Jodprobe mit 1%iger wässriger Jod-Kalium-Lösung, bei der atypische Veränderungen un-gefärbt bleiben, d. h., es liegt ein jodnegatives Areal vor. Bei der Bewertung der HPV-Diagnostik, die zunehmend an Bedeutung gewinnt, ist zu berücksichtigen, dass sie sich im Vergleich zu Abstrich und Kolposkopie durch eine höhere Sensitivität, aber eine schlechtere Spezifität auszeichnet.

Das diagnostische bzw. therapeutische Vorgehen bei zytologisch-kolposkopisch verdächtigem Portiobefund in graviditate ist in Abb. 11.34 zusammengefasst. Hat die Biopsie unter kolposkopischer Sicht keinen Hinweis für

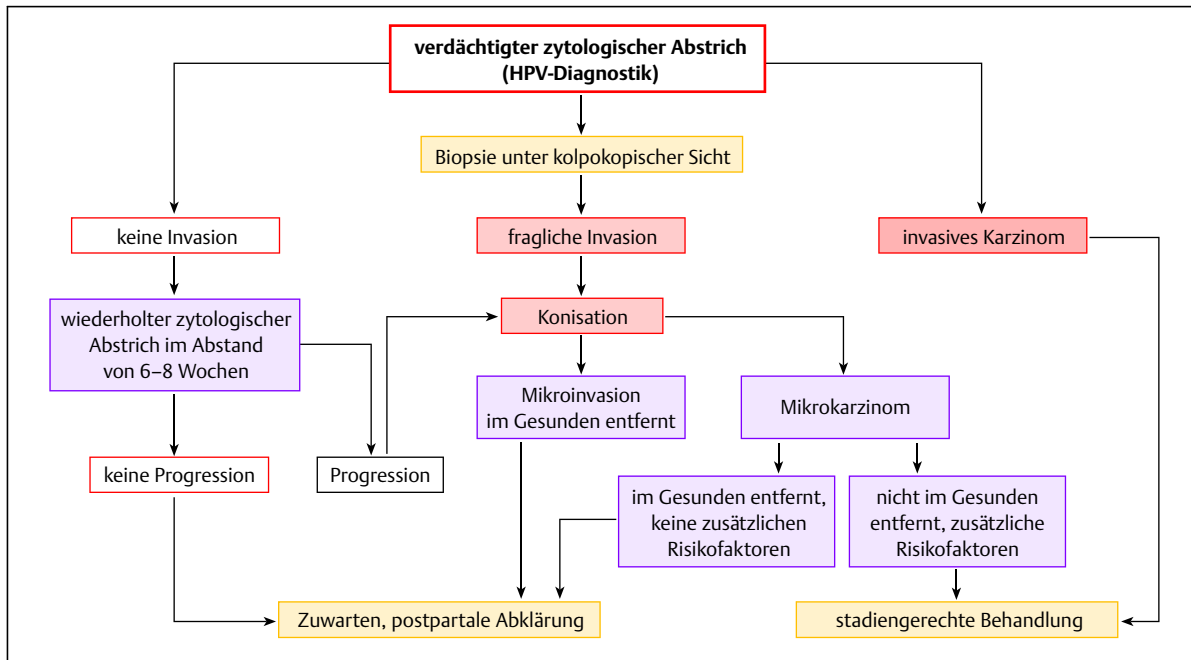


Abb. 11.34 Diagnostisches bzw. therapeutisches Vorgehen bei zytologisch-kolposkopisch verdächtigem Portiobefund in graviditate.

das Vorliegen eines invasiven Prozesses ergeben, ist die Wiederholung des zytologischen Abstrichs in Verbindung mit der Kolposkopie in 6 – 8 Wochen gerechtfertigt.

Konisation. Bei fraglicher Invasion ist trotz bestehender Schwangerschaft die Konisation indiziert, um das Ausmaß des invasiven Prozesses beurteilen zu können. Die Indikation zu einem solchen Eingriff sollte im Hinblick auf die typischen Risiken bei bestehender Schwangerschaft besonders streng gestellt werden [19]. Im Hinblick auf operationsbedingte Blutungsmöglichkeit und Frühgeburt hat sich zur verbesserten Blutstillung sowie zur Verhinderung der Zervixinsuffizienz die im gleichen Eingriff vorgenommene Cerclage bewährt [7]. Dieser Eingriff kommt zwischen der 16. und 20. SSW in Frage [28]. Liegt histologisch ein im Gesunden entferntes Carcinoma in situ vor, reichen weitere zytologisch-kolposkopische Kontrollen aus, die vaginale Entbindung ist möglich. Gleiches gilt für das im Gesunden entfernte mikroinvasive Karzinom und Fehlen histopathologisch nachgewiesener Risikofaktoren.

Die Diagnostik der Vor- und Frühstadien erfolgt in gleicher Weise wie bei nicht schwangeren Frauen. Eine Konisation erfordert die strenge Indikationsstellung, z. B. Verdacht auf frühinvasives Karzinom.

Weiteres operatives Vorgehen. Bei nicht im Gesunden entferntem mikroinvasivem Karzinom mit zusätzlichen Risikofaktoren wie Angioinvasion u. a. ist nur in Ausnahmefällen von weiteren operativen Maßnahmen Abstand zu nehmen. Unter Berücksichtigung des Risikos einer Lymphknotenmetastasierung erfolgt die zusätzliche Lym-

phonodektomie, zumeist laparoskopisch. Dieses Vorgehen entspricht einer fertilitätserhaltenden Trachelektomie, wie beim frühen Zervixkarzinom [4, 20].

Klinisches Karzinom. Bei klinischem Zervixkarzinom treten häufig auch in graviditate typische Kontaktblutungen auf, die nicht selten als schwangerschaftsbedingte Blutungen ohne weitere Diagnostik bleiben. Dies führt dazu, dass sich größere, zumeist exophytär wachsende Karzinome entwickeln können (Abb. 11.35). Entsprechend der Lokalisation der Frühveränderungen an der Portiooberfläche findet sich die Mehrzahl der Zervixkarzinome in der gleichen Lokalisation, bei endozervikal gelegenen Karzinomen in graviditate handelt es sich zumeist um dort in typischer Weise lokalisierte Adenokarzinome [6] (Abb. 11.36). Die SpekulumEinstellung mit Bröckelentnahme aus dem Tumor lässt die histologische Sicherung des Karzinoms zu.

Bei jeder Blutung in graviditate muss zur weiteren Klärung neben typischen schwangerschaftsbedingten Ursachen auch ein maligner Zervixprozess ausgeschlossen werden. Bei einem mit bloßem Auge erkennbaren Karzinom ist eine Konisation kontraindiziert.

Therapie

Stadienabhängige Therapie. Bei histologisch gesichertem Zervixkarzinom erfolgt die weitere Therapieplanung in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung sowie dem Alter der Schwangerschaft, wobei die Einstellung des Elternpaars zu dieser Schwangerschaft nicht unberücksichtigt bleiben darf.

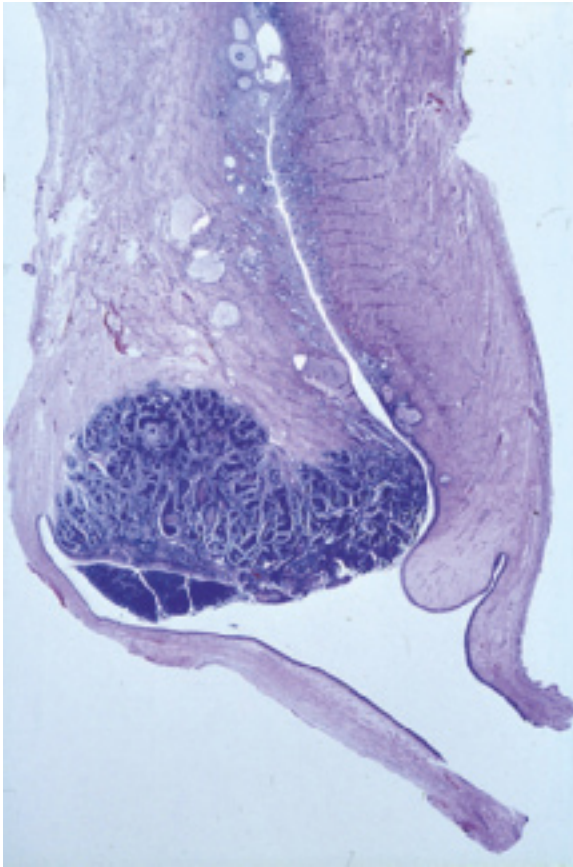


Abb. 11.35 Typisches exophytäres Zervixkarzinom.

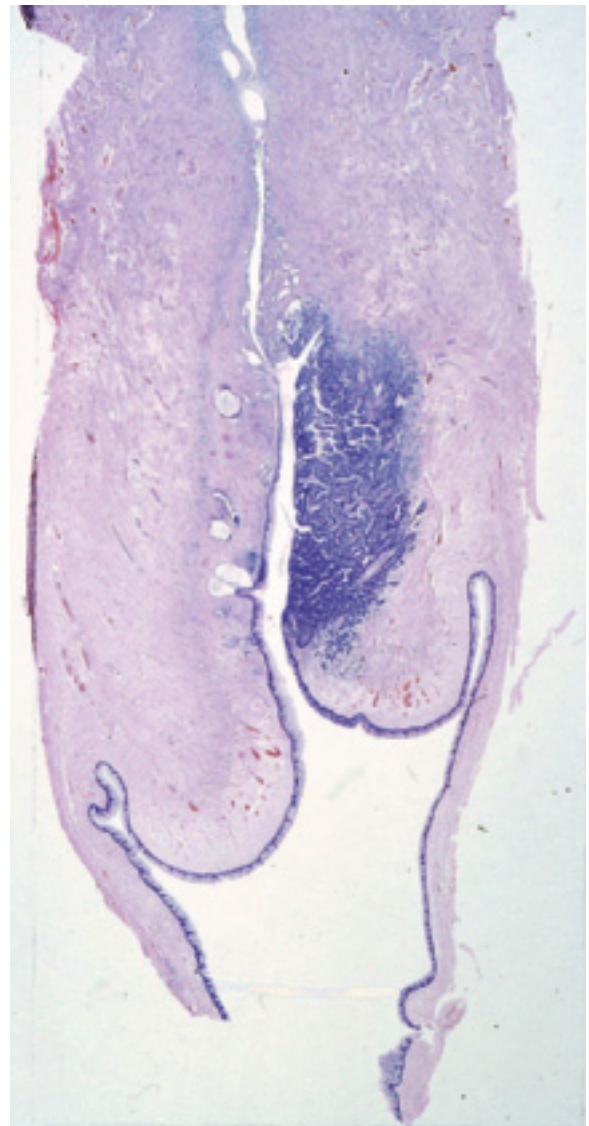


Abb. 11.36 Typisches endozervikal lokalisiertes, endophytär wachsendes Karzinom.

Tabelle 11.69 Operative Behandlung des Zervixkarzinoms in graviditate.

1. Trimester und frühes 2. Trimester	erweiterte abdominale Hysterektomie mit Lymphonodektomie bei Belassung des Fetus in utero
Spätes 2. Trimester	Abwarten der Lebensfähigkeit des Kindes (Kortisoninduktion der Lungenreife) Sectio zugleich mit erweiterter abdominaler Hysterektomie mit Lymphonodektomie
3. Trimester	umgehend Sectio zugleich mit erweiterter abdominaler Hysterektomie mit Lymphonodektomie
Post partum	erweiterte abdominale Hysterektomie mit Lymphonodektomie

- Im Stadium **Ia1 – 2** erfolgt nach Abschluss der Lungenreifebehandlung (30.–32. SSW) die Konisation oder Hysterektomie mit pelviner Lymphadenektomie nach elektiver Sectio caesarea.
- Bei **frühem** Zervixkarzinom kommt auch das Vorgehen der Trachelektomie in Frage [4, 20].
- Bei Karzinomen im Stadium **Ib1, Ib2, IIa** wird die operative Behandlung, wie in Tab. 11.69 dargestellt, in Ab-

hängigkeit vom Schwangerschaftszeitpunkt durchgeführt.

Lebensfähigkeit des Kindes. Unter Berücksichtigung des Schwangerschaftszeitpunkts wird im 1. und frühen 2. Trimenon die erweiterte Hysterektomie mit Lymphonodektomie unter Belassung des nicht lebensfähigen Fetus in utero vorgenommen. Im späten 2. Trimenon und im 3. Trimenon ist bei lebensfähigem Kind die Indikation zur baldigen Sectio, verbunden mit anschließender erweiterter abdominaler Hysterektomie und Lymphonodektomie, gegeben.

Bei noch nicht lebensfähigem Kind ist das therapeutische Vorgehen problematisch und kann nur individuell entschieden werden, d. h. Abwarten der Lebensfähigkeit des Kindes bzw. der Lungenreife nach Glukokortikoidgabe (Celestan solubile 12 mg i. m. an 2 aufeinanderfolgenden

den Tagen). Unter Abwägen von Prognoserisiken für die Mutter und Risiken der Frühgeburtlichkeit des Kindes wird die Sectio in der Regel erst nach abgeschlossener 28. SSW durchführt [3, 19]. Operatives Vorgehen, Operationsrisiko und Morbidität unterscheiden sich nicht bei schwangeren und nicht schwangeren Patientinnen. Die extrem seltene metastatische Absiedlung eines Plattenepithelkarzinoms der Zervix in die Ovarien macht keine Adnektomie erforderlich.

Stadium IIb und höhere Stadien. Bei dringendem Kinderwunsch kann bei Vorliegen eines Karzinoms im Stadium IIb evtl. ab dem 2. Trimenon eine neoadjuvante Chemotherapie angeboten werden (z. B. Cisplatin 50 mg/m² pro Tag alle 10 Tage, 3 – 4 Zyklen) [40]. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem bzw. nicht operablem Karzinom ist nach Entleerung des Uterus die Indikation zur primären Radiochemotherapie gegeben [5, 11, 53].



Konsile

Rücksprache mit Neonatologen zur Planung neoadjuvanter Chemotherapie bzw. zur Terminierung des günstigsten Entbindungszeitpunkts

Konsil mit Strahlentherapeuten zur Frage des günstigsten Zeitpunktes für eine kombinierte primäre Strahlentherapie bei fortgeschrittenem Zervixkarzinom nach vorausgegangenem induziertem Abort bzw. nach erfolgter Entbindung.

Entbindung. Als Entbindungsmodus sollte bei Vorliegen eines histologisch gesicherten Karzinoms im Hinblick auf das erhöhte Blutungsrisiko bei vaginaler Entbindung die Sectio indiziert werden, obwohl ältere Zusammenstellungen zeigen, dass prognostisch für die Mutter der Entbindungsmodus ohne Bedeutung sein soll [52].

Karzinom im Wochenbett. Wurde das Karzinom erst im Wochenbett entdeckt und histologisch gesichert, erfolgt bei operablem Karzinom die baldige Operation ohne Berücksichtigung des Wochenbettzeitpunkts, bei nicht operablem Karzinom die primäre Radiochemotherapie.

■ **Prognose**

Die in der älteren Literatur beschriebene Häufung prognostisch ungünstiger Tumortypen ist keinesfalls gesichert [5, 29, 45]. Eigene Untersuchungen an einem großen Kollektiv operierter Patientinnen mit Zervixkarzinom haben gezeigt, dass sich die Prognose schwangerer Frauen mit Zervixkarzinom nicht von der Prognose nicht schwangerer Patientinnen mit Zervixkarzinom unterscheidet. Bei gesonderter Auswertung von Frauen mit Zervixkarzinom im Wochenbett lag allerdings eine deutlich schlechtere Prognose vor [8].

Tabelle 11.70 Maligne Ovarialtumoren in graviditate (Quelle: [57]).

Histologie	%
Epitheliale Tumoren	50
Borderline (Low-malignant-Potency-Tumoren)	27,3
Invasive epitheliale Karzinome	22,7
Keimzelltumoren	40,9
Sertoli-Leydig-Zell-Tumoren/Stromatumoren	9,1
Andere	0
Gesamt	100

11.17.3 Ovarialkarzinom

Ähnlich wie bei nicht schwangeren Frauen zeichnet sich das Ovarialkarzinom in graviditate durch Fehlen typischer Symptome aus.

Histologie. Der Großteil der im 1. Trimenon im Rahmen der Ultraschalluntersuchung festgestellten Ovarialbefunde entspricht funktionellen Zysten bzw. gutartigen Befunden [55]. Bei den malignen Tumoren in graviditate handelt es sich überwiegend um epitheliale Tumoren (Tab. 11.70) [57].



Jeder Adnextumor in graviditate, dessen Durchmesser über 6 – 8 cm beträgt, der jenseits der 14. SSW fortbesteht und der im Ultraschall neben zystischen auch überwiegend solide Anteile erkennen lässt, sollte möglichst bald durch weitere Zusatzuntersuchungen abgeklärt werden [21, 50].

■ **Diagnostik**

In Abb. 11.37 ist das diagnostische Vorgehen zusammengefasst. Neben Tastuntersuchung und Ultraschall kann die zusätzliche MRT-Untersuchung hilfreich sein, da im Gegensatz zur CT-Untersuchung keine Gefährdung für den Fetus besteht.



Von einer diagnostischen Punktion muss im Hinblick auf das mögliche Verschleppungsrisiko von Tumorzellen dringend abgeraten werden.

Tumormarkeruntersuchungen sind wenig hilfreich, da sie in der Schwangerschaft nicht selten unspezifisch erhöht sind.

Laparoskopie und Laparotomie. Bis zur 16. SSW kann die weitere Klärung sowohl laparoskopisch als auch durch Laparotomie erfolgen, besteht allerdings dringender Verdacht auf das Vorliegen eines Karzinoms, sollte der Eingriff von einer Längsschnittlaparotomie aus an einem onkologischen Zentrum vorgenommen werden [55]. Die für eine Staging-Untersuchung notwendige