

Diplomarbeit

**Kritische Beurteilung der geübten Applikationsart  
von Glukokortikoiden zur fetalen  
Lungenreifungsinduktion und von Methotrexat zur  
Behandlung der ektopen Schwangerschaft in der  
Geburtshilfe**

eingereicht von

**Ulrike Jöbstl**

Mat.Nr.: 0310820

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Univ. Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Graz**

unter der Anleitung von

**Univ. Prof. Dr. Wolfgang Schöll**

April 2010

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die, den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen, als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, April 2010*

---

Ulrike Jöbstl

*Wenn wir Schritt für Schritt unserem Ziel entgegengehen,  
tun wir mehr, es zu erreichen,  
als wenn wir nur davon träumen.*

*(Roland Leonhardt)*

## Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ. Prof. Dr. Wolfgang Schöll für die Bereitstellung des Themas, sowie für die fachkompetente und nette Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Univ.Prof. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler für seine Bereitschaft für das aufschlussreiche Interview bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern und meiner Familie. Sie haben mir mein Studium ermöglicht, mich immer und überall unterstützt und all meine Launen ertragen.

DANKE!

# Zusammenfassung

Die vorliegende Diplomarbeit befasst sich mit den verschiedenen Arten der Applikation, einerseits von Methotrexat bei ektopter Schwangerschaft und andererseits von Glukokortikoiden zur fetalen Lungenreifungsinduktion.

Zu Beginn der Arbeit wird näher auf das Atemnotsyndrom, vorzeitige Wehentätigkeit, sowie auf die Extrauterin gravidität eingegangen.

Anschließend folgt eine nähere Beschreibung von Glukokortikoiden und Methotrexat.

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt auf dem Vergleich der verschiedenen geübten Praktiken der Verabreichung dieser Medikamente.

Für diese Vergleiche wurden Studien herangezogen, die die Verwendung von Methotrexat und Glukokortikoiden bei den jeweiligen Erkrankungen untersuchten.

Es war schwierig aussagekräftige Vergleiche anzustellen. Der Grund dafür war, dass bei den meisten Studien eine intramuskuläre Verabreichung durchgeführt wurde. Die vorliegenden Arbeiten, die sich mit der intravenösen Applikation beschäftigen, kommen zum Ergebnis, dass durchaus eine intravenöse Gabe möglich ist und diese auch mit weniger Komplikationen vergesellschaftet ist.

Ebenso wurde ein Interview mit dem Vorstand des Instituts für Experimentelle und Klinische Pharmakologie Univ.Prof. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler geführt. Sein Resümee war, dass bei jeder Verabreichung von Medikamenten eine Alternative zur intramuskulären Gabe gefunden werden sollte. Er ist der Meinung, dass bei den vorliegenden Medikamenten nichts gegen den intravenösen Einsatz spricht. Es wäre sehr empfehlenswert, wenn sich zukünftige Forschungen mit der intravenösen Applikation beschäftigen, denn die Literatur zeigt, dass die intramuskuläre Gabe von Medikamenten mit vielen Nebenwirkungen und Risiken einhergeht.

Nach dem heutigen Wissensstand könnten die Patientinnen davon profitieren, da diese Art der Verabreichung angenehmer und ebenso wirkungsvoll ist, wie die derzeit übliche intramuskuläre Gabe.

## Abstract

This diploma thesis deals with the various types of application, on the one hand methotrexate in ectopic pregnancy and on the other, glucocorticoids for fetal lung maturation.

The work begins with close examination of respiratory distress syndrome, premature labor, and ectopic pregnancy.

Following this is a detailed description of glucocorticoids and methotrexate.

The main focus of this thesis concerns itself with the comparison of the different practices of the skilled use of these drugs.

For these studies comparisons were used, which investigated the use of methotrexate and glucocorticoids in the respective diseases. It was difficult to undertake meaningful comparisons. The reason for this was that most of the studies were carried out for intramuscular administration. The studies I found, which dealt with intravenous administration came to the conclusion that intravenous administration is indeed possible and furthermore it is associated with fewer complications.

I also conducted an interview with the Executive Board of the Institute of Experimental and Clinical Pharmacology, Univ.Prof. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler. His summary was that, for every dose of medication, an alternative for intramuscular administration should be found. He is of the opinion that when considering the prevailing medication, nothing opposes the intravenous use of these drugs.

It would be highly recommendable if future studies would concern themselves with intravenous administration, because literature shows that the intramuscular administration of drugs is associated with many side effects and risks.

According to current knowledge, patients could benefit from it, as this kind of administration is more pleasant and equally as effective as the current standard intramuscular method.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	iii
Zusammenfassung.....	iv
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis.....	vi
Glossar und Abkürzungen.....	x
Abbildungsverzeichnis.....	xi
Tabellenverzeichnis.....	xii
1 Einleitung.....	1
2 Atemnotsyndrom (RDS).....	2
2.1 Vorgeburtliche Entwicklung der Lunge.....	2
2.2 Risikofaktoren.....	3
2.3 Klinik.....	4
2.4 Röntgenologische diagnostische Einteilung des RDS in vier Grade .....	4
2.5 Vorgeburtliche Diagnostik der Lungenreife.....	4
2.6 Therapie.....	5
3 Vorzeitige Wehentätigkeit.....	6
3.1 Definition.....	6
3.2 Ätiologie.....	6
3.3 Diagnostik.....	7
3.4 Therapie.....	7

4	Extrauterin Gravidität.....	9
4.1	Ätiologie.....	9
4.2	Häufigkeiten der unterschiedlich lokalisierten ektopen Gravidität.....	9
4.3	Einteilung.....	10
4.3.1	Tubargravidität.....	10
4.3.2	Abdominalgravidität.....	11
4.3.3	Ovarialgravidität.....	11
4.3.4	Zervikalgravidität.....	11
4.3.5	Intramurale Gravidität .....	12
4.4	Risikofaktoren.....	12
4.5	Klinik.....	13
4.6	Diagnostik.....	13
4.6.1	Anamnese.....	13
4.6.2	Sonographie.....	14
4.6.3	β-HCG.....	14
4.6.4	Gynäkologische Untersuchung.....	14
4.7	Therapie.....	15
4.7.1	Exspektatives Vorgehen.....	15
4.7.2	Operatives Vorgehen.....	15
4.7.3	Medikamentöse Therapie.....	16
5	Glukokortikoide.....	17
5.1	Geschichtliches.....	17
5.2	Allgemeines.....	18
5.3	Pharmakokinetik.....	18
5.4	Applikationswege von systemischen Glukokortikoiden.....	19
5.5	Nebenwirkungen.....	20
5.6	Interaktion.....	20
5.7	Kontraindikationen.....	21
6	Methotrexat.....	22
6.1	Wirkmechanismus.....	23
6.2	Pharmakokinetik .....	23

6.3 Applikationswege von Methotrexat.....	24
6.4 Anwendungsgebiete.....	25
6.5 Unerwünschte Wirkungen.....	25
6.6 Interaktion.....	26
6.7 Kontraindikationen .....	26
7 Komplikationen der intramuskulären Injektion.....	27
8 Intravenöse Verabreichung von Glukokortikoiden .....	29
8.1 Chronische Polyarthritis.....	29
8.2 Rapid Progressive Glomerulonephritis.....	29
8.3 Multiple Sklerose.....	30
9 Intravenöse Verabreichung von Methotrexat.....	31
9.1 Psoriasis.....	31
10 Glukokortikoide zur fetalen Lungenreifungsinduktion.....	32
10.1 Voraussetzung für die Behandlung mit Kortikosteroiden.....	32
10.2 Empfehlungen der Fachgesellschaften .....	32
10.2.1 American College of Obstetricians and Gynecologists.....	32
10.2.2 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.....	33
10.2.3 National Institute of Health.....	33
10.2.4 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.....	33
10.2.5 Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.....	34
10.3 Applikationsarten von Glukokortikoiden.....	34
10.3.1 Intramuskuläre Injektion .....	34
10.3.2 Intravenöse Applikation.....	35
10.3.3 orale Applikation.....	35
11 Methotrexat bei ektopter Schwangerschaft.....	36
11.1 Voraussetzungen für die Methotrexatbehandlung.....	36
11.2 Applikationsarten bei ektopter Schwangerschaft.....	37
11.2.1 Intravenöse Applikation.....	37

11.2.2 Intramuskuläre Applikation.....	38
11.2.3 orale Applikation.....	39
11.2.4 lokale Applikation .....	40
11.3 Empfehlungen der Fachgesellschaften.....	40
11.3.1 Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.....	40
11.4 Therapieschemata Methotrexat.....	41
12 Interview mit Univ.Prof. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler Vorstand am Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie.....	43
13 Material und Methoden.....	45
14 Diskussion.....	46
15 Literaturverzeichnis.....	48
Curriculum vitae.....	56

## Glossar und Abkürzungen

SSW	Schwangerschaftswoche
HWI	Harnwegsinfekt
PEEP	positive end-expiratory pressure
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
cP	chronische Polyarthritits
RPGN	rasch progressive Glomerulonephritis
HCG	humanes Choriongonadotropin
MTX	Methotrexat
bzw.	beziehungsweise
RDS	Respiratory Distress Syndrom
EUG	Extrauterin gravidität
DNS	Desoxyribonukleinsäure
evt.	eventuell

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Vorgeburtliche Entwicklung der Lunge [40].....	3
Abbildung 2	Vorgehen bei vorzeitiger Wehentätigkeit [30].....	8
Abbildung 3	Lokalisationsmöglichkeiten der Extrauterin gravidität [41].....	10
Abbildung 4	Erstmalige Darstellung der Nebenniere [26].....	17
Abbildung 5	Strukturformeln Methotrexat und Folsäure [18].....	22

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ursachen vorzeitiger Wehentätigkeit [37].....	6
Tabelle 2 Häufigkeiten der unterschiedlich lokalisierten ektopen Graviditäten [41].....	9
Tabelle 3 Pharmakokinetische Parameter einiger Glukokortikoide [18].....	19
Tabelle 4 Single Dose Regime von Methotrexat bei ektoper Schwangerschaft [50].....	41
Tabelle 5 Multi Dose Regime von Methotrexat bei ektoper Schwangerschaft [50].....	42

# 1 Einleitung

Die medikamentöse Therapie der Extrauterin gravidität mittels Methotrexat ist in den letzten Jahren eine gute und erfolgreiche Alternative zur chirurgischen Intervention geworden.

Ebenso stellen Glukokortikoide einen wichtigen Bestandteil in der Therapie zur Reifung der fetalen Lunge bei vorzeitiger Wehentätigkeit dar.

Die geübte Praxis beschreibt die Applikationsart von Methotrexat und Glukokortikoiden als intramuskuläre Gabe. Die intramuskuläre Gabe ist als äußerst schmerzhaft und risikoreich zu beurteilen.

In dieser Arbeit sollen die, von den meisten Fachgesellschaften empfohlenen Leitlinien, ausgeforscht und hinterfragt werden. Die pharmakologischen Daten bezüglich Applikation von Methotrexat und Glukokortikoiden sollen erhoben werden. Möglicherweise lässt sich aus der gewonnenen Information eine Empfehlung für die Praxis geben.

## 2 Atemnotsyndrom (RDS)

Das Atemnotsyndrom ist eine Erkrankung des Frühgeborenen, die durch mangelnde Reife der Lunge bedingt ist. [5]

### 2.1 Vorgeburtliche Entwicklung der Lunge

Am Beginn der Entwicklung der Lunge steht die **Embryonalphase**, welche im Alter von ca. drei Wochen post conceptionem beginnt. Diese Phase ist durch die Entwicklung der ersten Generation subsegmentaler Bronchien charakterisiert. Danach kommt es zur **pseudoglandulären Phase** mit Ausbildung der übrigen, nicht respiratorischen Anteile des Bronchialbaumes einschließlich der terminalen Bronchien. Die Auskleidung der ersten respiratorischen Elemente mit Epithelzellen, den Typ 1 und Typ 2 Pneumozyten, kennzeichnet die **kanalikuläre Phase**. Im Bereich der Typ 1 Pneumozyten findet der eigentliche Gasaustausch statt. [5]

Typ 2 Pneumozyten produzieren Surfactant. Diese oberflächlichenaktive Substanz, die in allen reifen Lungen nachweisbar ist, besteht vorwiegend aus Phospholipiden und Lipoproteinen.

Surfactant vermindert die Oberflächenspannung und liegt der Alveolarinnenwand auf. Die Schlüsselenzyme, die für die Surfactantsynthese benötigt werden, sind erst ab der 34. Schwangerschaftswoche ausreichend aktiv. [12]

In der **sakkulären Phase** kommt es zur Vaskularisierung, vor allem der, für den Gasaustausch vorgesehenen Bereiche, der terminalen Sacculi. Dabei kommt es zur Abflachung und Differenzierung der Epithelzellen und der Ausdünnung der Septen.

Bis zum Geburtstermin haben sich ca. 20 Millionen terminale Sacculi gebildet. Diese reifen in der **alveolären Phase**, welche nach der Geburt beginnt, zu Alveolen heran. [5]

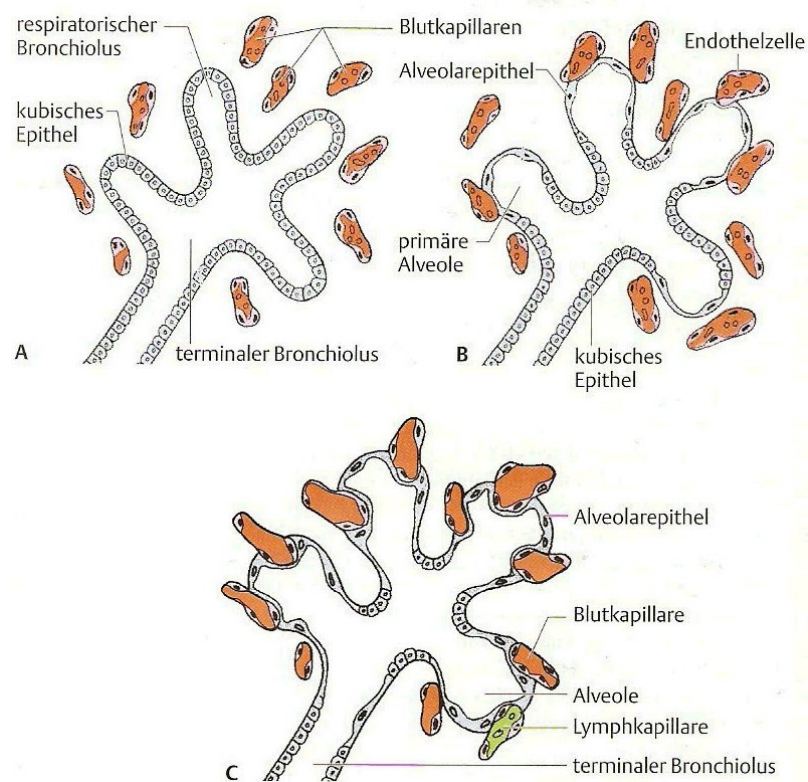


Abbildung 1 Vorgeburtliche Entwicklung der Lunge [40]

A kanalikuläre Phase; B Differenzierung der Alveolen; C Lungengewebe beim Neugeborenen

## 2.2 Risikofaktoren

Die häufigste Ursache des Atemnotsyndroms ist Tachypnoe des Neugeborenen, welche durch übermäßige Lungenflüssigkeit ausgelöst wird. Die Symptome treten in der Regel spontan auf. [14]

Das Atemnotsyndrom kann sich auch bei reifen Risikokindern und bei sub partu geschädigten Neugeborenen ausbilden. [12]

Das Atemnotsyndrom wird auch beim zweiten Zwilling, bei Kindern diabetischer Mütter (Inaktivierung des Surfactant durch Insulin), bei Kindern mit schweren

aminogenen Infektionen und bei Aspiration von Fruchtwasser, Mekonium oder Blut beobachtet. [12]

Das Atemnotsyndrom kann bei Frühgeborenen als Folge von Tensid-Mangel und einer Störung der Lungenanatomie auftreten.

Andere Ursachen sind Pneumonie, Sepsis, Pneumothorax, persistierende pulmonale Hypertonie und angeborene Fehlbildungen. [14]

### **2.3 Klinik**

Die Symptome treten unmittelbar postnatal bzw. in den ersten sechs Lebensstunden auf und erreichen ihr Maximum am zweiten bis dritten Lebenstag. Danach tritt eine allmähliche Besserung ein.

Hinweisende Symptome sind Nasenflügeln, Tachypnoe  $> 60/\text{min}$ , Einziehungen an Sternum, Jugulum und den Interkostalräumen, stöhnende Expiration, Abschwächung der Atemgeräusche und blassgraues Hautkolorit mit Zyanose. [33]

### **2.4 Röntgenologische diagnostische Einteilung des RDS in vier Grade**

Grad I: feine Lungentrübung

Grad II: deutliches dunkles Abheben der Bronchien von der Lunge

Grad III: Die Ränder der Lungen-Zwerchfell-Grenze und Lungen-Herz-Grenze werden unscharf

Grad IV: weiße Lunge [34]

### **2.5 Vorgeburtliche Diagnostik der Lungenreife**

Alveolarsekret gelangt durch die Atembewegungen des Feten in das Fruchtwasser. Durch verschiedene diagnostische Verfahren kann mittels Fruchtwasser eine Bestimmung der Lungenreife durchgeführt werden.

Die dünnschichtchromatographische Bestimmung der Lezithin – Sphingomyelin – Ratio stellt einen der klassischen Tests dar. [13]

Ebenso könnten für die Diagnostik der Lungenreife andere Phospholipide, wie etwa Phosphatidylglyzerol, eingesetzt werden. [15]

Durch diese Tests ist der Nachweis der Lungenreife durchaus zuverlässig. Jedoch ist der Nachweis des Fehlens der Lungenreife und eines erhöhten Risikos für ein RDS viel weniger verlässlich. [35]

Im Allgemeinen hat die vorgeburtliche Diagnostik der Lungenreife an Bedeutung verloren, vor allem dann, wenn für die Gewinnung von Fruchtwasser eine Amniozentese erforderlich ist. [5]

Eine 1995 durchgeführte Umfrage im deutschsprachigen Raum zeigt, dass die vorgeburtliche Diagnostik der Lungenreife nur noch in weniger als 15% der befragten Kliniken durchgeführt wurde. [36]

## **2.6 Therapie**

Bei der Therapie des Atemnotsyndroms kann man eine symptomatische von einer kausalen Therapie unterscheiden. Zu der symptomatischen Therapie zählt neben dem „minimal handling“ und der sorgfältigen Beobachtung des Säuglings, die adäquate Sauerstoffzufuhr, künstliche Beatmung mit PEEP oder Nasen-CPAP, Antibiose und sorgfältige Flüssigkeitsbilanz [33].

Die kausale Therapie beruht auf der Gabe von Surfactant. Eine milde Verlaufsform kann durch die Anlage eines N-CPAP stabilisiert werden. Bei schwereren Verläufen ist eine endotracheale Intubation und maschinelle Beatmung erforderlich. [34]

Als Prophylaxe des RDS kann eine zweimalige Gabe von Dexamethason oder Betamethason an die Schwangere vierundzwanzig bis zweiundsiebzig Stunden vor der Geburt erfolgen. Dadurch kommt es zu einer vorzeitigen Enzyminduktion, welche zu einer Verminderung der Sterblichkeit führt. Ebenso werden die Häufigkeit und der Schweregrad des Atemnotsyndroms vermindert. Es kommt auch zu einer Beeinflussung der Leukomalazie und eventuellen periventrikulären Blutungen. [33]

### 3 Vorzeitige Wehentätigkeit

#### 3.1 Definition

Die vorzeitige Wehentätigkeit ist das Einsetzen normaler und schmerzhafter Wehen vor dem Ende der 37 SSW durch regelmäßige Kontraktion des Uterus. Es kommt zu einer zunehmenden Verkürzung und Dilatation der Zervix uteri. Vorzeitige Wehen müssen sich in ihrer Art nicht von termingerechten Wehen unterscheiden. [37]

#### 3.2 Ätiologie

In der folgenden Tabelle sind die Ursachen vorzeitiger Wehentätigkeit ersichtlich.

Ursache	Häufigkeit des Auftretens
Chorioamnionitis und andere intrauterine Infektionen	20 – 30%
Extrauterine Infektion der Mutter (HWI dominieren)	5 – 10%
Anomalien der Plazenta mit Schwerpunkt Plazentainsuffizienz	10 – 20%
Uterusfehlbildungen (kongenitale Fehlbildungen von Uterus und Zervix)	1 – 3%
Missbildungen des Fetus	< 10%
Überdehnung des Uterus durch Mehrlingsschwangerschaften oder Polyhydramnion, sowie Leiomyom	< 10%
Unbekannte Ursachen	20 – 30%

*Tabelle 1 Ursachen vorzeitiger Wehentätigkeit [37]*

### **3.3 Diagnostik**

Bei Schwangeren, mit spürbarer Wehentätigkeit vor der 37 SSW, sollte eine Cardiotokographie zur Beurteilung der Häufigkeit von Kontraktionen und zur Beurteilung des fetalen Zustandes durchgeführt werden. Ebenso sollte eine Spekulumuntersuchung mit Bestimmung des vaginalen pH-Wertes, bakteriologischen Abstrichen inklusive Chlamydienabstrich und eine Beurteilung der Zervixlänge durchgeführt werden.

Eine vaginalsonographische Messung der Zervixlänge ist durchzuführen. Eine Zervixlänge von <25mm vor der 32. SSW ist als verkürzt anzusehen.

Weiters ist eine Abdominalsonographie mit Fetometrie, Fruchtwassermengenbestimmung und Doppler-Sonographie der uteroplazentofetalen Einheit, sowie Ausschluss fetaler Fehlbildungen und einer Mehrlingsschwangerschaft durchzuführen.

Auch der Ausschluss einer systemischen Infektion mittels klinischer Untersuchung, sowie Temperaturmessung, Urinstix und Laboruntersuchungen sind indiziert. [30]

### **3.4 Therapie**

Eine Behandlung der Ursache ist ein wichtiger Ansatz in der Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit.

Beim Vorliegen einer bakteriellen Vaginose ist die Gabe von Antibiotika und lokalen Antiseptika indiziert. Liegt eine körperliche Überbeanspruchung vor, ist darauf zu achten, dass körperliche Schonung eingehalten wird.

Eine Scheidensanierung bei genitalen Infektionen ist durchzuführen.

Die Durchführung einer Tokolyse sollte nur im Zeitraum >20+0 SSW bis <34+0 SSW stattfinden. Eine Indikation besteht bei spontanen vorzeitigen Wehen mit mehr als drei Kontraktionen pro dreißig Minuten über eine mehrstündige Dauer, sowie eine zervikale Verkürzung auf < 25 mm und /oder eine Erweiterung des inneren Muttermundes. Gegen die Tokolyse sprechen intrauterine Infektionen, fetale Fehlbildungen, schwere Präeklampsie, entgleister Diabetes Mellitus,

pathologische Herzfrequenz und Blutflussmuster, sowie die intrauterine Wachstumsretardierung. [38]

Ziel einer Tokolyse ist die Verzögerung der Entbindung um mindestens 48 Stunden, um ein Wirksamwerden der Lungenreifungsinduktionsbehandlung mittels Kortikosteroidgabe zu erreichen und das Atemnotsyndrom des Neugeborenen zu verhindern. [39]

In der nachfolgenden Abbildung ist die Vorgehensweise bei vorzeitiger Wehentätigkeit in Bezug auf das Schwangerschaftsalter dargestellt.

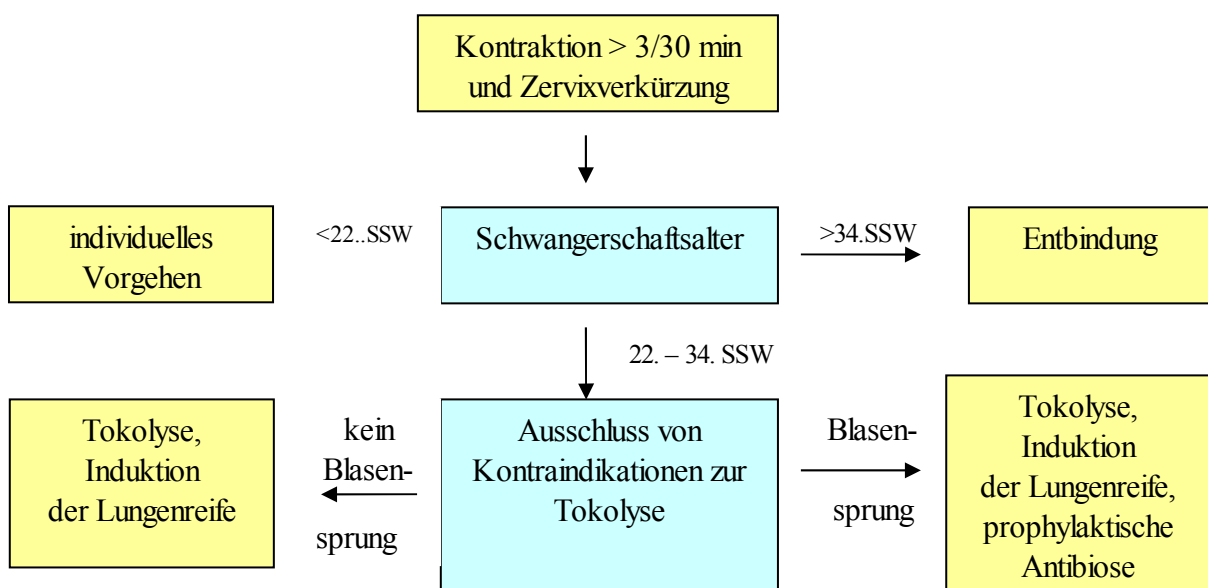


Abbildung 2 Vorgehen bei vorzeitiger Wehentätigkeit [30]

## 4 Extrauterin Gravidität

Bei einer extrauterinen Gravidität handelt es sich um eine Schwangerschaft, bei der sich die Blastozyste außerhalb der Schleimhaut des Corpus uteri implantiert.

[2]

### 4.1 Ätiologie

Eine Eizelle wird in ca. 3-4 Tagen durch peristaltische Tubenbewegungen und den Flimmerschlag des Tubenepithels in die Gebärmutter transportiert. Ein ausreichendes Tubenlumen ist dazu notwendig.

Wenn eine Eizelle ein bestimmtes Entwicklungsstadium erreicht hat, kommt es zur Implantation, sodass es bei einer Störung des Eitransports zu einer ektopen Implantation kommen kann. Die Implantation kann extrauterin in der Tube, im Eierstock, in der freien Bauchhöhle oder intrauterin im Zervikalbereich oder intramural erfolgen. [2]

### 4.2 Häufigkeiten der unterschiedlich lokalisierten ektopen Gravidität

Eileiterschwangerschaft	99%
Isthmische Eileiterschwangerschaft	-75%
Ampulläre Eileiterschwangerschaft	-20%
Interstitielle / intramurale Eileiterschwangerschaft	-3-5%
Ovarialschwangerschaft	1%
Abdominalschwangerschaft	1%
Zervikale Schwangerschaft	0,1%
Heterotope Schwangerschaft	0.003%
Bilaterale simultane Eileiterschwangerschaft	0,001- 0,0006%

*Tabelle 2 Häufigkeiten der unterschiedlich lokalisierten ektopen Graviditäten*

[41]

## 4.3 Einteilung

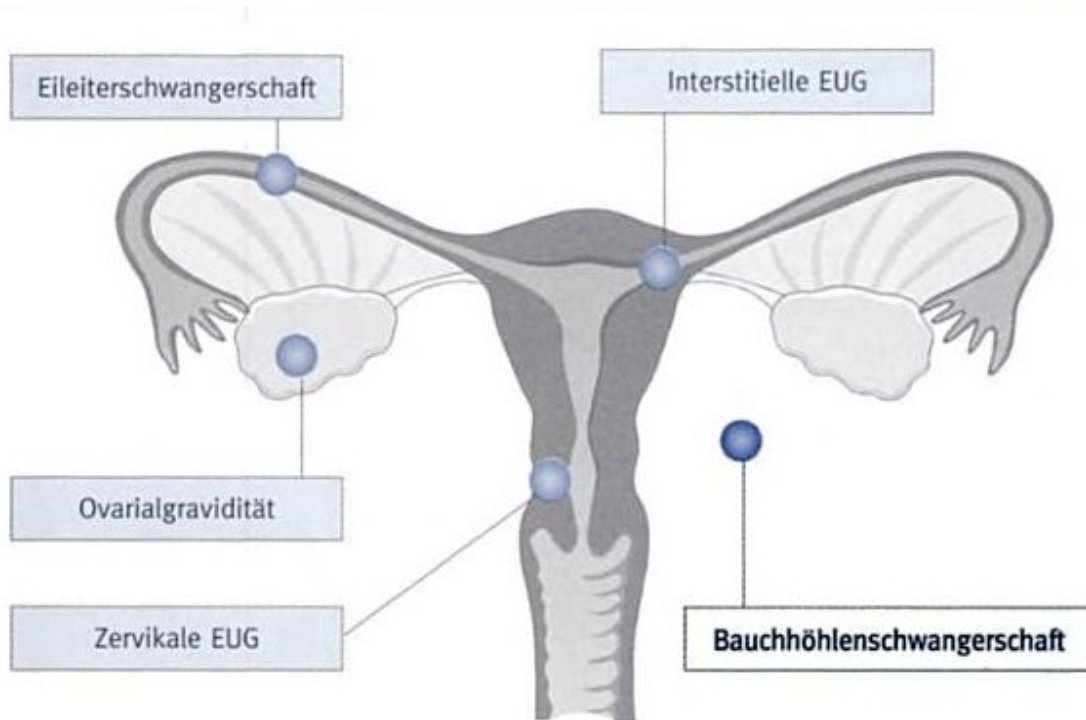


Abbildung 3 Lokalisationsmöglichkeiten der Extrauterin-Gravidität [41]

### 4.3.1 Tubargravidität

65% der Eileiterschwangerschaften treten im weiten ampullären Bereich, 25% im engen isthmischen Tubenabschnitt und 10% in anderen Tubenabschnitten auf. [1]

Es werden bei der Tubargravidität drei Verläufe unterschieden:

- Es gibt die Tubarruptur bzw. den Tubarabort.
- Es kann auch zu einer körpereigenen Resorption einer abgestorbenen Tubargravidität kommen, die asymptomatisch oder klinisch wie eine chronische Adnexitis verlaufen kann, so dass sie in diesen Fällen oft unerkannt bleibt. Im Zusammenhang mit den Heilvorgängen, kann es zu Adhäsionen in der Umgebung kommen, die ein Rezidiv begünstigen.

- Auch die Austragung einer ektopen Gravidität wäre möglich. Es handelt sich hierbei aber um eine Rarität mit hoher mütterlicher und kindlicher Mortalität. [2]

### **4.3.2 Abdominalgravidität**

Prädisponierende Faktoren für die abdominale Gravidität sind vorausgegangene Adnexitiden oder Eileiterschwangerschaften und Operationen an den Tuben.

Man unterscheidet bei Abdominalgravidität zwischen einer primären und einer sekundären.

Bei der primären Abdominalgravidität gelangt das befruchtete Ei in die Bauchhöhle und wird dort implantiert.

Die sekundäre Abdominalgravidität entsteht nach einer Tubarruptur oder einem Tubarabort. [2]

### **4.3.3 Ovarialgravidität**

Die Ovarialgravidität ist eine Schwangerschaft im Bereich des Ovars ohne eine Verbindung zum Fimbrientrichter. [2]

Im Vergleich zur tubaren Gravidität kommt es bei der Ovarialgravidität zu einer früheren und mit 90% zu einer öfter auftretenden Ruptur, wobei es dann häufig zur massiven intraabdominalen Blutung kommen kann. [32]

### **4.3.4 Zervikalgravidität**

Die Zervikalgravidität entsteht, wenn sich die Blastozyste in den zervikalen Teil der Gebärmutter, kaudal des Eintritts der Arteria uterina, implantiert. [2]

Da ein erhöhtes Risiko einer starken Blutung besteht, ist eine zervikale Gravidität extrem lebensbedrohlich.

Als begünstigende Faktoren sind ein unreifes Endometrium, operationsbedingte Schleimhautdefekte nach Kürettage oder nach einer Sectio, sowie ein beschleunigter Transport, oder eine verzögerte Reifung der befruchteten Eizelle bei ihrer Wanderung zu nennen. [32]

#### **4.3.5 Intramurale Gravidität**

Eine intramurale Gravidität liegt vor, wenn die Schwangerschaft in das Myometrium implantiert wird. Es sind hauptsächlich Frauen mit einer Adenomyositis uteri oder einer Sectio caesarea von intramuraler Gravidität betroffen. [2]

Bei Nichterkennen der intramuralen Lokalisation besteht die Gefahr der Uterusruptur mit massivem Blutverlust. [32]

#### **4.4 Risikofaktoren**

Zu den Risikofaktoren für die Entstehung von ektopen Schwangerschaften zählen vorangegangene Operationen an den Tuben (Saktosalpinx, Sterilisation, bereits stattgehabte Tubargravidität), die Verwendung von Intrauterinpessaren, sowie bei Voroperationen dokumentierte Tubenpathologie. [3, 4]

Ebenso zählen zu den Risikofaktoren Infertilität, Infektionen mit Chlamydien, Gonokokken und Tuberkulose, sowie häufiger Partnerwechsel.

Als weitere Risikofaktoren wären Zigarettenrauch und junges Alter beim ersten Geschlechtsverkehr zu nennen. [5]

Es kann auch eine hormonelle Dysfunktion zu Störungen, sowohl der Tubenperistaltik, als auch des Flimmerepithels führen, was den Transport des Ovums in die Gebärmutter erschwert. [6-8]

Besteht diese hormonelle Dysfunktion während der Wachstums- und Entwicklungsphase der inneren Geschlechtsorgane, sind die Tuben atrophisch, der Flimmerepithelbesatz ist lückenhaft, dadurch wird der Transport der befruchteten Eizelle in die Gebärmutter eingeschränkt. [9]

Auch Frauen im fortgeschrittenen Alter haben, wahrscheinlich aufgrund hormoneller Störungen, infolge des Nachlassens der Ovarialfunktion, eine höhere Inzidenz, an einer Extrauterin gravidität zu erkranken. [2]

## **4.5 Klinik**

Es können subjektive Schwangerschaftszeichen, wie Brustspannen oder morgendliche Übelkeit, vorhanden sein.

Die klassische Symptomtrias der Extrauterin gravidität umfasst sekundäre Amenorrhoe, irreguläre vaginale Blutungen und Unterbauchschmerzen.

Als Differenzialdiagnose kommen eine akute Appendizitis oder Salpingitis, ein stielgedrehter Ovarialtumor, sowie eine rupturierte Corpus-luteum-Zyste oder andere Ovarialzysten infrage. [10]

## **4.6 Diagnostik**

### **4.6.1 Anamnese**

Unerlässlich ist die Zyklusanamnese, um bei Patientinnen mit uterinen Blutungen zwischen einer normalen Menstruation und einer Blutungsstörung zu unterscheiden.

Es ist auch wichtig nach einer bestehenden Amenorrhoe zu fragen, bzw. wie lange diese schon besteht.

Eine eventuelle Schwangerschaft ist zu erfragen, ob ein Schwangerschaftsgefühl besteht, ob bei der Patientin noch ein Kinderwunsch vorhanden ist. Eventuelle Risikofaktoren müssen ebenso erhoben werden. [2]

## 4.6.2 Sonographie

Die Vaginalsonographie stellt heutzutage das wichtigste diagnostische Hilfsmittel zur Feststellung der Tubargravidität dar.

Wichtige Sonographiezeichen sind das leere Uteruscavum, freie Flüssigkeit im Abdomen und Raumforderung im Bereich der Adnexe.

Durch Kombination der klinischen Symptome und der Sonographiezeichen ist, mit entsprechenden  $\beta$ -HCG-Werten, eine Diagnose fast immer möglich. [10]

## 4.6.3 $\beta$ -HCG

Zur Sicherung der Schwangerschaft sollte ein qualitativer  $\beta$ -HCG-Nachweis im Urin durchgeführt werden.

Ab einem  $\beta$ -HCG-Wert von 1000-15000 IE/l im Serum muss bei intakter normaler Schwangerschaft eine Chorionhöhle in der Vaginalsonographie darstellbar sein. Sollte dies nicht der Fall sein, sollte man an eine gestörte intrauterine bzw. extrauterine Schwangerschaft denken. [10]

## 4.6.4 Gynäkologische Untersuchung

Die SpekulumEinstellung kann eine livid verfärbte Portio und Vagina mit samtiger Oberfläche zeigen.

Der Uterus erscheint palpatorisch aufgelockert und vergrößert, oft mit Diskrepanz zur Amenorrhöedauer.

Möglicherweise kann man einen weichen, druckdolenten Adnex –bzw.

Douglastumor tasten. Von den Patienten wird häufig ein Portioschiebeschmerz angegeben.

Bei fortgeschrittener ektopter Gravidität kann ein akutes Abdomen mit Druck- und Klopfeschmerz sowie Abwehrspannung vorliegen.

Schmerz im Unterbauch kann durch Husten ausgelöst werden (peritonealer Schmerz). [2]

## **4.7 Therapie**

### **4.7.1 Exspektatives Vorgehen**

Spontanregressionen der ektopen Schwangerschaft sind bekannt. Das exspektative Vorgehen ist vor allem dann eine Therapieoption, wenn die Patientin beschwerdefrei ist und der hCG-Spiegel unter 1000mE/ml liegt und im Verlauf abfällt. Weitere Voraussetzungen sind der sonographische Nachweis eines Befundes von höchstens 2 cm an den Adnex, in dem sich sicher keine Chorionhöhle befindet, sowie sonographischer Ausschluss einer intraabdominalen Blutung. Ebenso muss der Wunsch der Patientin zum abwartenden Vorgehen, sowie die Bereitschaft zur eventuellen notwendigen Sekundäroperation vorhanden sein.

Eine weitere wichtige Voraussetzung ist die Compliance der Patientin. [30]

### **4.7.2 Operatives Vorgehen**

Ein operatives Vorgehen ist abhängig davon, ob bei der Patientin noch Kinderwunsch besteht, wie stark der Eileiter verändert ist und in welchem Zustand sich der gegenseitige Eileiter befindet.

Das Ziel ist, die Eileiterschwangerschaft vollständig zu entfernen, und aber die Fertilität zu erhalten. [31]

In über 90% der Fälle wird heute primär eine Laparaskopie durchgeführt.

Eine Laparatomie kann vor allem bei Patientinnen im hämorrhagischen Schock, unübersichtlichen Verhältnissen bei starker Blutung, beim Verwachsungssitus oder bei technischen Schwierigkeiten notwendig werden. [30]

Bei abgeschlossener Familienplanung, schlechter Tubenqualität und zur Rezidivprophylaxe ist die partielle oder totale Salpingektomie angezeigt. [31]

### 4.7.3 Medikamentöse Therapie

Das Ziel der medikamentösen Therapie ist eine Devitalisierung der Schwangerschaft. Diese wird dann sekundär vom Organismus resorbiert.

Bei medikamentöser Therapie kann zwischen einer lokalen und einer systemischen Verabreichung von Substanzen unterschieden werden.

Die lokale Verabreichung erfolgt unter laparoskopischer oder sonographischer Kontrolle. [32]

Zu den lokal und systemisch verabreichenden Substanzen zählen unter anderem Methotrexat, Prostaglandine 2<sub>a</sub> oder hyperosmolarer 50% - Glukoselösung.

Der Behandlungserfolg ist vom Schwangerschaftsalter und damit vom Trophoblastvolumen abhängig.

Das Therapieansprechen erfolgt durch Überwachung des  $\beta$ -HCG-Verlaufs. [31]

## 5 Glukokortikoide

### 5.1 Geschichtliches

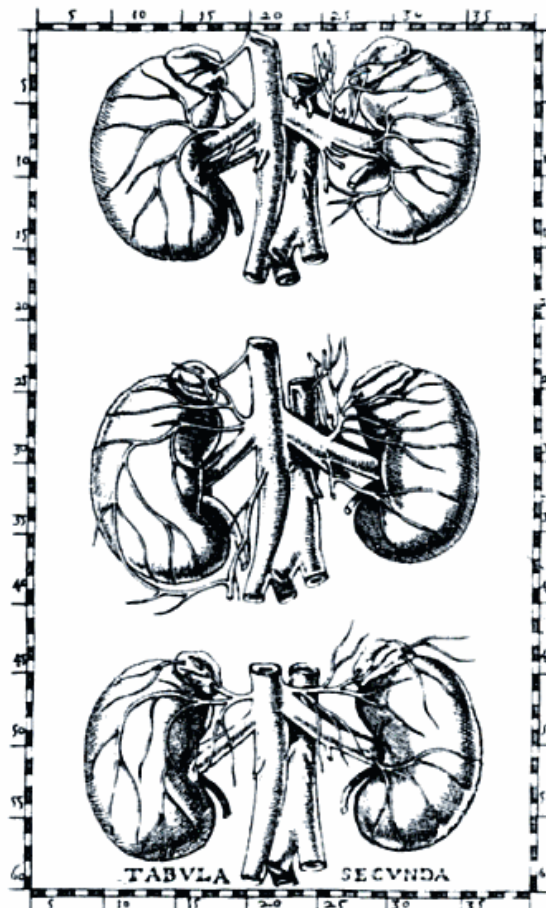


Abbildung 4 *Erstmalige Darstellung der Nebenniere [26]*

1564 beschrieb Bartholomaeus Eustachius Sanctoseverinatus, Professor der Anatomie in Rom, als erster die Nebenniere. Drei Jahrhunderte nach ihrer Entdeckung war die Funktion dieser Organe noch immer unklar. 1855 beschrieb Thomas Addison die Addison Krankheit.

1852/54 stellte Rudolf von Koelliker fest, dass die Nebenniere aus zwei verschiedenen Organen besteht.

1856/57 wurde die Lebensnotwendigkeit der Nebenniere von Eduard Brown – Sèquard, tierexperimentell nachgewiesen.

Darauf hin gelang 1894 Forschern in England und Polen, die Reinextraktion von Adrenalin aus dem Nebennierenmark. 1936 isolierten Kendall, Wintersteiner und Reichstein das Cortison. Bis 1946 waren 38 verschiedene Kortikoide aus der Nebennierenrinde isoliert.

1948 kam es zum ersten klinischen Einsatz von Cortison bei einer Patientin mit einer schweren, immobilisierenden, chronischen Polyarthritits.

1950 erhielten Kendall, Hench und Reichstein den Nobelpreis für Physiologie und Medizin. [26]

## **5.2 Allgemeines**

Glukokortikoide zählen zu den Kortikosteroiden, einer Klasse von Steroidhormone aus der Nebennierenrinde. Die natürlich vorkommenden Glukokortikoide sind Abkömmlinge des Progesterons. Zu diesen zählen Cortisol und Corticosteron. Daneben gibt es von den Glukokortikoiden abgeleitete, künstliche Kortikoide mit glukokortikoider Wirkung.

Nebennierenrindenhormone lassen sich nach ihrer biologischen Wirkung in zwei Gruppen einzuteilen.

Eine Gruppe enthält **Glukokortikoide**, mit Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel, die andere Gruppe, **Mineralkortikoide**, welche auf den Elektrolythaushalt wirken.

Anwendung finden Glukokortikoide aufgrund ihrer entzündungshemmenden und immunsuppressiven Wirkung. [18]

## **5.3 Pharmakokinetik**

Die Resorption von Glukokortikoiden erfolgt nach per oraler Gabe aus dem Gastrointestinaltrakt, jedoch kann aufgrund der unterschiedlichen chemischen Struktur die Absorptionsrate, das Einsetzen und die Dauer der Wirkung sehr unterschiedlich sein. Durch zunehmende Hydrophilie von Derivaten, sind diese

zum Beispiel gut für die intravenöse Applikation geeignet. Wiederum bei anderen kommt es zu einer verbesserten Aufnahme über Haut und Schleimhaut, durch Abschirmung von Hydroxygruppen durch hydrophobe Substituenten.

Die Metabolisierung erfolgt vorwiegend hepatisch. Die Metabolite sind hormonell inaktiv und werden renal eliminiert. [27]

In der folgenden Tabelle sind pharmakokinetische Parameter einiger Glukokortikoide dargestellt

Glukokortikoid	Cl (L/h)	V <sub>D</sub> (L)	T <sub>1/2</sub> (h)	Orale Bioverfügbarkeit	Plasma - Proteinbindung
Hydrocortison	18	34	1,6	96	75 – 95
Prednisolon	36	105	2,5	85	95
Methylprednisolon	21	66	2,6	99	77
Dexamethason	17	100	4,5	80	77
Triamcinolon - acetonid	37	103	2,0	23	71
Flunisolid	58	96	1,6	20	80
Budesonid	84	183	2,8	11	88
Fluticasonpropionat	69	318	7,8	< 1	90

Cl: totale Clearance, V<sub>D</sub>: Verteilungsvolumen; T<sub>1/2</sub>: Plasmahalbwertszeit

*Tabelle 3 Pharmakokinetische Parameter einiger Glukokortikoide [18]*

#### **5.4 Applikationswege von systemischen Glukokortikoiden**

Die Applikationsart von Glukokortikoiden ist aufgrund ihrer guten Fett- und Wasserlöslichkeit vielfältig. In Notfallsituationen können Kortikoidlösungen von Patienten sogar aus Ampullen getrunken werden.

Den häufigsten Applikationsweg stellt die orale Gabe dar, besonders bei Langzeittherapie. Die Resorption aus dem Darm beträgt nahezu 90% und steht dem Organismus 10 – 30 Minuten nach oraler Einnahme zur Verfügung. Eine intravenöse Applikation von Kortikoiden wird in Notfallsituation bevorzugt.

Falls größere Kortikoiddosen über Stunden appliziert werden sollen, kann die Zufuhr mittels Infusion erfolgen, bzw. wenn eine orale Einnahme nicht möglich ist. Intramuskulär können wasserlösliche Kortikoide appliziert werden. Die Anwendung von Suppositorien mit Kortikoiden findet in der Pädiatrie ihre Verwendung. [26]

## **5.5 Nebenwirkungen**

Bei kurzfristiger Therapie ist die Gefahr der Nebenwirkungen eher gering. Bei längerer Therapiedauer können Nebenwirkungen, die einem Cushing-Syndrom gleichen, auftreten.

Es können Nebenwirkungen wie Atrophie, Muskelschwäche, Glaukom und Katarakt auftreten. Ebenso kann es zu psychischen Symptomen, wie Depressionen, Reizbarkeit, Euphorie und Psychosen kommen. Auch unerwünschte Wirkungen, die den Stoffwechsel betreffen, können auftreten. Hier wäre verminderte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus und Gewichtszunahme zu nennen. Weiters können Osteoporose, Hypertonus, Nebenniereninsuffizienz, Ulzera und Schwächung der Infektabwehr als Nebenwirkung auftreten. [27]

## **5.6 Interaktion**

Eine überschießende Suppression des Immunsystems bei gleich bleibender Verordnung weiterer Immunsuppressiva muss beachtet werden.

Glukokortikoide können zu einer Erhöhung der gastrointestinalen Toxizität von NSAR führen. Auch eine Verminderung der Wirkung von Antikoagulantien und von oralen Antidiabetika kann auftreten.

Arzneimittel, welche den Abbau von Glukokortikoiden hemmen, wie z.B.

Antimykotika, können auch bei topisch applizierten Glukokortikoiden zum Cushing – Syndrom führen. [28]

## **5.7 Kontraindikationen**

Bei der Pharmakotherapie mit Kortikoiden gibt es nur selten absolute Kontraindikationen, so man die unerwünschten Wirkungen rechtzeitig erkennt und adäquat behandelt.

Eine absolute Kontraindikation ist äußerst selten und tritt z.B. bei Kortikoidallergie auf.

Relative Kontraindikationen bestehen insofern, als dass unerwünschte Wirkungen nicht beachtet oder nicht behandelt werden. [26]

## 6 Methotrexat

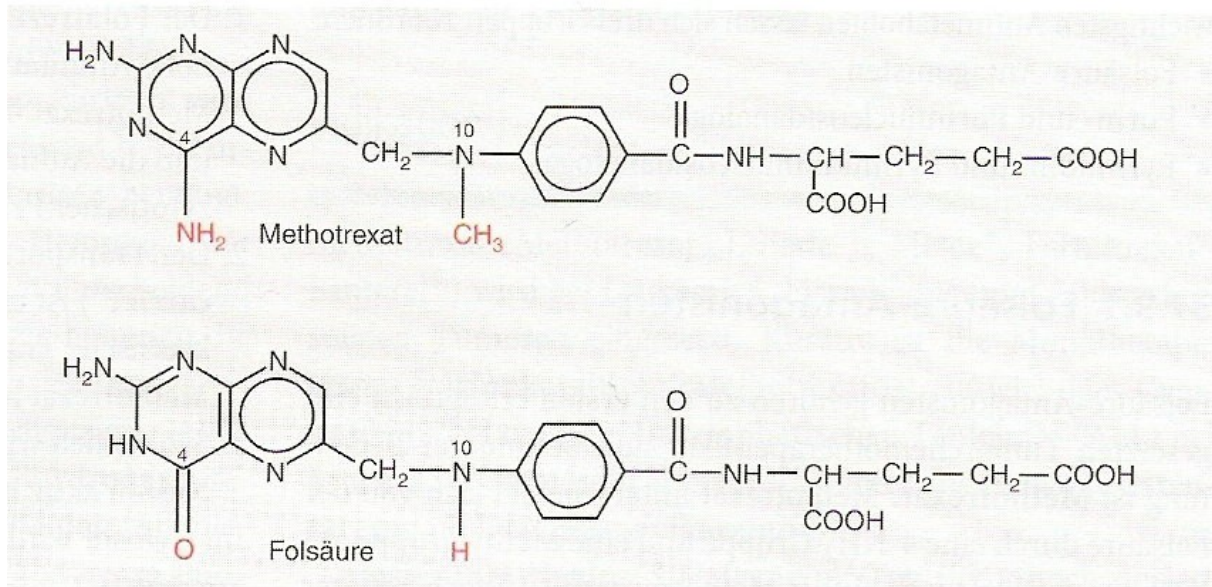


Abbildung 5 Strukturformeln Methotrexat und Folsäure [18]

Erstmals wurde im Jahre 1948 von Sidney Farber im New England Journal of Medicine über den erfolgreichen klinischen Einsatz des Folsäureantagonisten Aminopterin in der Behandlung von Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie berichtet [16].

1949 wurde das weniger toxische Amethopterin (Methotrexat) eingeführt. [17]

Methotrexat gehört zur Gruppe der Folsäure – Antagonisten. Methotrexat unterscheidet sich von der Folsäure durch eine 4-NH<sub>2</sub>-Gruppe und eine Methylgruppe am N10-Atom.

Durch diesen Unterschied zur Folsäure bindet Methotrexat mit hundertfünffach höherer Affinität, als das natürliche Substrat Dihydrofolat, an das katalytische Zentrum der Dihydrofolat – Reduktase und blockiert seine Aktivität. Methotrexat hemmt die Dihydrofolat – Reduktase nahezu aller Spezies.

Methotrexat wird über verschiedene Transporter in die Zelle aufgenommen, es ist stark hydrophil.

Drei verschiedene Proteinsysteme sind an dem Transport von Folsäure und seinen Metaboliten beteiligt. [18]

MTX wird über den reduzierten Folattransporter, ein ubiquitär in der Zellmembran aller Körperzellen zu findendes Transportsystem für Folat, in die Zelle transportiert. An diesem Transporter konkurriert MTX mit Leukovorin (Folinsäure) und kann von diesem verdrängt werden. Methotrexat kann auch noch über spezifische Folatrezeptoren intrazellulär aufgenommen werden, von denen verschiedene Subtypen existieren. [19] Es wird auch noch ein Transporter beschrieben, der nur im Sauren aktiv ist. Seine Rolle ist jedoch unklar. [18]

## **6.1 Wirkmechanismus**

Methotrexat greift in den C1-Stoffwechsel ein. Dieser ist für die Thymin-, Purin-, Methionin- und Serinsynthese wichtig. [22]

Methotrexat wirkt hauptsächlich während der S-Phase der Zellteilung durch kompetitive Hemmung des Enzyms Dihydrofolatreduktase. Es verhindert die Reduktion des Dihydrofolats zum Tetrahydrofolat. Dies ist ein notwendiger Schritt der DNS-Synthese und der Zellreplikation. [24, 25]

## **6.2 Pharmakokinetik**

Nach oraler Gabe wird Methotrexat rasch im proximalen Jejunum aufgenommen, wobei die Resorption individuell verschieden ist. [22]

Methotrexat wird in Dosierung bis ca. 30 mg/m<sup>2</sup> nach oraler Gabe gut aufgenommen. Bei höheren Dosierungen sollte eine intravenöse Gabe erfolgen, da die gastrointestinale Aufnahme inkomplett ist. Innerhalb von 12 Stunden werden 50% bis 80% von Methotrexat unverändert renal ausgeschieden.

Methotrexatpolyglutamat verbleibt allerdings über Wochen (Niere), beziehungsweise Monate (Leber), in den Zellen. [18]

Bei parenteraler Gabe kommt es zu einer konstant hohen Bioverfügbarkeit. [22]

1–6% der verabreichten Dosis wird über die Gallenwege ausgeschieden. Ein enterohepatischer Kreislauf ist erwiesen. Eine eingeschränkte Nierenfunktion, sowie die gleichzeitige Einnahme anderer Medikamente, wie schwache organische Säuren, welche ebenfalls durch tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, können den Methotrexat - Serumspiegel deutlich beeinflussen.

Die Entfernung des Methotrexates aus dem Plasma ist dreiphasisch. Die initiale Halbwertszeit beträgt ca. 0,75 Stunden und reflektiert die Verteilungsphase. Die zweite Phase entspricht der renalen Clearance und hat eine Halbwertszeit von zwei bis drei Stunden. Eine terminale Phase mit einer Halbwertszeit von 10 Stunden wird ebenfalls gemessen und könnte das Resultat des enterohepatischen Kreislaufs des Medikaments sein.

Die Methotrexat-Verteilung im peritonealen und pleuralen Raum erfolgt langsam. In der Gegenwart von pleuralen oder peritonealen Effusionen können diese Räume als Reservoir dienen. Dadurch kann das Entfernen von Methotrexat aus dem Plasma verlangsamt sein, wodurch die systemische Toxizität erhöht wird. Die Organe mit der längsten Verweildauer und dem höchsten Methotrexatspiegel sind die Leber und die Nieren.

Methotrexat wird zu ca. 50% an Serumproteine gebunden. Methotrexat kann durch Medikamente wie Sulfonamide, Salicylate, Tetrazykline, Chloramphenicol und Phenytoin aus der Plasmaalbumin-Bindung verdrängt werden. [25]

### **6.3 Applikationswege von Methotrexat**

Methotrexat kann intramuskulär verabreicht werden. Auch die intravenöse Applikation ist möglich. Diese kann durch eine langsame Injektion, Kurzinfusion oder 24 bis 42 Stunden Dauerinfusion erfolgen [64]. Ebenso kann Methotrexat oral appliziert werden. [69]

## **6.4 Anwendungsgebiete**

Methotrexat findet bei Leukämie, Lymphomen und zahlreichen soliden Tumoren Verwendung. Monotherapie bei Chorionkarzinom ist kurativ.

Methotrexat wird auch als Zytostatikum bei akuter lymphatischer Leukämie bei Kindern eingesetzt. Weitere Indikationen sind unter anderem das Osteosarkom und das Mammakarzinom. [22]

Die Behandlung schwerer Fälle unkontrollierbarer Psoriasis, welche gegenüber konventioneller Therapie resistent sind, ist auch möglich. [25]

Methotrexat wird außerdem zulassungsüberschreitend (Off-Label-Use) bei Morbus Crohn; ektopter Schwangerschaft, Dermatomyositis, Blasenkrebs, Tumoren des zentralen Nervensystems, akuter Promyelozytenleukämie und Weichteilsarkom angewendet. [71]

## **6.5 Unerwünschte Wirkungen**

Die dosislimitierende unerwünschte Wirkung von Methotrexat ist die Knochenmarksuppression. Es kann zur Mucositis, insbesondere im Mund- und Rachen, zu Diarrhö, Leukopenie, Nausea, Bauchbeschwerden interstitieller Pneumonie und zu Nephro- und Hepatotoxizität kommen. [25]

Ebenso können bei intrathekaler Gabe Lähmungen und zentralnervöse Störungen auftreten.

Bei Hochdosistherapie kann durch Ausfällung bzw. Auskristallisation eine Nierentubulusschädigung dosislimitierend sein. [22]

Sehr selten sind auch anaphylaktische Reaktionen auf Methotrexat aufgetreten. Weitere Nebenwirkungen können Unwohlsein, unerklärbare Müdigkeit, Schüttelfrost, Fieber, Schwindel sowie verminderte Resistenz gegenüber Infektionen sein. Der Schweregrad und die Inzidenz der Nebenwirkungen sind dosisabhängig. [25]

Im Falle von toxischen Nebenwirkungen ist als Antidot Calciumfolinat i.v. oder i.m. verfügbar. [27]

## **6.6 Interaktion**

Die renale Ausscheidung wird durch Salicylate, Sulfonamide und Penicillin vermindert. Dadurch steigt die Toxizität von Methotrexat. [22]

Die Einnahme von folsäurehaltigen Vitaminpräparaten kann ebenfalls die Methotrexatwirkung beeinträchtigen. Durch regelmäßigen Alkoholkonsum kann die Hepatotoxizität erhöht sein. [27]

## **6.7 Kontraindikationen**

Kontraindikationen stellen Nieren- oder Leberinsuffizienz, sowie schwere Fälle von Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie dar.

Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit auf Methotrexat sollten nicht mit diesem Medikament therapiert werden.

Leucovorin ist ein Antidot, welches die Auswirkungen von Methotrexat auf das blutbildende System neutralisiert.

Die Verabreichung kann oral, intramuskulär oder durch eine i.v. Bolusinjektion oder Infusion erfolgen.

Bei akzidenteller Überdosierung soll Leucovorin innerhalb einer Stunde in einer Dosierung die gleich oder höher ist, als die verursachende Methotrexat-Dosis, verabreicht werden. Die Verabreichung soll weitergeführt werden, bis der Serumspiegel von Methotrexat unter  $10^{-7}$  mol/l fällt.

Andere Maßnahmen wie Bluttransfusionen oder renale Dialyse können notwendig sein. [25]

Bis 3 Monate nach der Einnahme soll eine Schwangerschaft vermieden werden. [27]

## 7 Komplikationen der intramuskulären Injektion

Die intramuskuläre Injektion ist vor allem bei unsachgemäßer Durchführung mit vielfältigen Komplikationen vergesellschaftet. Neben lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle können auch systemische Nebenwirkungen auftreten, besonders bei versehentlicher intravasaler Injektion. [20]

Infolge versehentlichen Anstechens, beziehungsweise Durchstechens eines Gefäßes, kann es zur Entstehung eines Hämatoms kommen. Dies tritt meist bei unterlassenen Aspirationsversuch oder Nichtbeachten der Kontraindikationen auf. Eine weitere Komplikation stellen Nervenschäden dar. Durch ein unsachgemäßes Aufsuchen der Injektionsstelle oder atypischer Lage des Nervs können Sofortschmerz und Lähmungserscheinungen infolge Anstechens eines Nervs auftreten.

Deponierung des Medikamentes in unmittelbarer Nähe des Nervs kann auch zu subakuten Schmerzen und Lähmungen führen. [21]

Hierbei ist in erster Linie der Nervus ischiadicus betroffen.

Eine Lähmung der Nervus ischiadicus nach Injektion ist fast immer auf eine falsche Injektionstechnik zurückzuführen und stellt das typische Beispiel eines Behandlungsfehlers dar und wird auch juristisch fast ausnahmslos so gewertet. Falls es in Zusammenhang mit einer i.m. Injektion zum Auftreten von starken Schmerzen kommt, die in das seitengleiche Bein ausstrahlen, ist die Injektion sofort abubrechen. [29]

Infolge unhygienischen Arbeitens kann es zur bakteriell-entzündlichen Komplikation mit Einschmelzung und Abszessbildung kommen.

Dies tritt vor allem bei abwehrgeschwächten Menschen auf. [21] Der Spritzenabszess ist jedoch relativ selten (vermutlich seltener als 1:100000).

Je nach Lage kann ein Abszess für längere Zeit unauffällige, von außen unsichtbare Symptome verursachen. Als einziges Zeichen tritt dann der anhaltende oder zunehmende Schmerz auf. [29]

Aseptische Nekrose kann durch ein, für die intramuskuläre Injektion ungeeignetes Medikament bei subkutaner Applikation ausgelöst werden. [21] Dies kann auch bei korrekter Injektionstechnik auftreten.

Die aseptische Muskelnekrose ist in der Regel nicht vorhersehbar und nur begrenzt vermeidbar. [29]

Durch Medikamentenübertritt bedingter Arterienverschluss und Blockade des venösen Abflusses in der Subkutis nach i.m. Fehlinjektion in ein arterielles Blutgefäß, kommt es zur Entstehung der Embolia cutis medicamentosa (Nicolau-Syndrom).

Bei der Embolia cutis medicamentosa kommt es zu einem Arzneimittelreiz, der mit livider Hautverfärbung, Schmerzen und Nekrosebildung einhergeht. [21]

Erfolgt die Injektion nicht intramuskulär, sondern subkutan, können im schlechter durchbluteten Subkutangewebe Abszesse, Atrophien und Cellulitide entstehen.

Die Verschleppung von Hautkeimen in die Tiefe kann zu interventionsbedürftigen, systemischen Infektionen bis zur Abszedierung führen. [20]

Eine äußerst seltene Komplikation, welche bei Benutzung von Einmalkanülen praktisch nicht mehr vorkommt, ist das Abbrechen der Injektionskanüle.

Dennoch kann es bei tobenden Kleinkindern, vor allem bei Impfungen, oder bei Fabrikatsfehlern bei der Kanülenproduktion, zu einem Bruch der Kanüle kommen.

[29]

## 8 Intravenöse Verabreichung von Glukokortikoiden

### 8.1 Chronische Polyarthritis

Die chronische Polyarthritis ist eine chronische-entzündliche Systemerkrankung. Sie führt über eine Synovialitis zu Arthritis, Bursitis und Tendovaginitis. Es kann im Verlauf zu einer Gelenksdestruktion und Invalidität kommen. [42]

Bei der Therapie der chronischen Polyarthritis muss man die Verlaufsform berücksichtigen. Handelt es sich um eine Verlaufsform mit günstiger Prognose, so ist die Therapie mit NSAR in Kombination mit einer Basistherapie fast immer ausreichend.

Liegt eine schwerere Verlaufsform vor, sollte eine rasch wirksame Basistherapie und gleichzeitig eine Kortikoidbehandlung eingeleitet werden.

Als Initialdosis bei therapierefraktären Schubsituationen und bei Vaskulitis sollte eine hochdosierte **intravenöse Stoßtherapie** durchgeführt werden.

Bei der Kortikoidtherapie werden die Kortikoide nur bei exzessiv hohen Dosen oder bei Schluckunfähigkeit des Patienten intravenös verabreicht.

Die intramuskuläre Verabreichung einer Kristallsuspension als Depot gilt schon seit Jahren als obsolet. [26]

### 8.2 Rapid Progressive Glomerulonephritis

Die Glomerulonephritis ist eine Entzündung der Nierenkörperchen mit rascher Verschlechterung der Nierenfunktion. [42]

Die Therapie erfolgt durch Stoßtherapie mit Prednisolonäquivalenten **intravenös** für drei Tage. Danach erfolgt die Umstellung auf eine orale Prednisolontherapie, die mindestens über 6 Monate durchgeführt werden muss. [26]

### **8.3 Multiple Sklerose**

Bei der Multiplen Sklerose, welche auch als Encephalomyelitis disseminata bezeichnet wird, handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Entmarkungserkrankung des zentralen Nervensystems. [43]

Bei einem akuten Krankheitsschub, sowie bei Verschlechterung im Rahmen einer chronisch progredienten Verlaufsform, wird eine **intravenöse Stoßtherapie** mit Kortikoiden durchgeführt. [26]

## 9 Intravenöse Verabreichung von Methotrexat

### 9.1 Psoriasis

Die Psoriasis ist eine genetisch determinierte, entzündliche und hyperproliferative Hautkrankheit, die sich nach außen hin im Wesentlichen durch einige starke, weiße, schuppige, erythematöse Plaques präsentiert. [45]

Die Therapie mit Methotrexat ist vor allem bei pustulösen Formen der Psoriasis wirksam. Auch bei der psoriatischen Erythrodermie, bei der Psoriasis –Arthritis und bei der ausgedehnten Psoriasis vulgaris wird mit Methotrexat therapiert. Hier wird niedrig dosiertes Methotrexat, maximal 25 mg/Woche **intravenöse** verabreicht. [44]

## **10 Glukokortikoide zur fetalen Lungenreifungsinduktion**

Frauen mit einem Risiko einer Frühgeburt vor der 34. Schwangerschaftswoche werden routinemäßig mit pränatalen Kortikosteroiden behandelt. Der Grund dafür ist, dass Kortikosteroide die neonatale Sterblichkeit, das Atemnotsyndrom des Neugeborenen und intraventrikuläre Blutungen reduzieren. [58]

Der Ursprung dieser Praxis geht zurück auf die erste randomisierte Studie von Liggins und Howies aus dem Jahr 1972. Diese belegt nachweislich eine Verringerung der Inzidenz des Atemnotsyndroms sowie der neonatalen Sterblichkeit. [57]

### **10.1 Voraussetzung für die Behandlung mit Kortikosteroiden**

Die vorgeburtliche Gabe von Kortikosteroiden ist für Frauen zwischen der vierundzwanzigsten und vierunddreißigsten Schwangerschaftswoche mit einem erhöhten Risiko einer Frühgeburt gedacht.

Pränatale Steroide können auch nach der vierunddreißigsten Schwangerschaftswoche verabreicht werden, wenn ein Hinweis auf pulmonale Unreife besteht. [58]

### **10.2 Empfehlungen der Fachgesellschaften**

#### **10.2.1 American College of Obstetricians and Gynecologists**

Das American College of Obstetricians and Gynecologists empfiehlt zwei Dosen je 12mg von Betamethason **intramuskulär** im Abstand von 24 Stunden oder 6mg Dexamethason **intramuskulär** alle 12 Stunden für vier Dosen.

Eine Einzeldosis Kortikoisteroide wird Schwangeren zwischen der vierundzwanzigsten und vierunddreißigsten Schwangerschaftswoche, mit einem erhöhten Risiko einer Frühgeburt innerhalb der nächsten sieben Tage, empfohlen. Weiters sollte eine Einzeldosis von antenatalen Kortikosteroiden Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung vor der 32 Schwangerschaftswoche verabreicht werden, um das Risiko des Atemnotsyndroms, der perinatalen Sterblichkeit und anderer Begleiterkrankungen zu verringern. [59]

### **10.2.2 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists**

Das Royal College of Obstetricians and Gynaecologists empfiehlt in seinen Leitlinien Betamethason, als Steroid der Wahl zur Lungenreifung. Die empfohlene Therapie beinhaltet zwei Dosen von 12 mg Betamethason **intramuskulär** in einem Abstand von 24 Stunden oder vier Dosen 6 mg Dexamthason, **intramuskuläre** verabreicht mit einem Abstand von 12 Stunden. [60]

### **10.2.3 National Institute of Health**

Die Behandlung besteht aus zwei Dosen von 12 mg Betamethason, intramuskulär verabreicht in einem Abstand von 24 Stunden.

Eine weitere Möglichkeit wäre die Verabreichung von vier Dosen 6 mg Dexamethason intramuskulär, mit einem Verabreichungsabstand von 12 Stunden. [61]

### **10.2.4 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.**

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. empfiehlt die Verabreichung von 12mg Bethamethason **intramuskulär** mit einer einmaligen

Wiederholung mit 12mg Betamethason nach 24 Stunden. Ein Wirkungseintritt wird nach 18 Stunden erwartet. [62]

### **10.2.5 Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe**

Die Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe empfiehlt bei drohender Frühgeburt die einmalige Gabe von 2 mal 12 mg Betamethason intramuskulär im Abstand von 24 Stunden. [63]

## ***10.3 Applikationsarten von Glukokortikoiden***

Die optimale Art der Anwendung von Betamethason und Dexamethason ist ungewiss. Beide Medikamente können intramuskulär verabreicht werden. Betamethason kann in die Amnionhöhle und intravenös verabreicht werden. Die Applikation von Dexamethason kann oral erfolgen. [68]

### **10.3.1 Intramuskuläre Injektion**

Wie oben beschrieben wird von vielen Fachgesellschaften die intramuskuläre Gabe von Glukokortikoiden zur fetalen Lungenreifung empfohlen. Es existieren zahlreiche Studien, in denen es um die Wirkung von Glukokortikoiden auf die Lungenreife geht. In vielen dieser Studien werden Glukokortikoide intramuskulär verabreicht.

In einer Studie von Cho und Mitarbeiter wurden dreiundvierzig Schwangerschaften untersucht. In dieser Arbeit wurden Glukokortikoide intramuskulär verabreicht. Die Schwangeren wurden in drei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe, Schwangere unter der siebenunddreißigsten SSW, bekam eine intramuskuläre

Einzelndosis von antenatalem Betamethason. Gruppe zwei, Frauen unter der siebenunddreißigsten SSW, blieb unbehandelt. In der dritten Gruppe waren Frauen über der achtunddreißigsten SSW, welche auch keine Therapie erhielten. Es konnte im Rahmen dieser Studie eine positiven Auswirkungen der Steroide auf die vorgeburtliche fetale Lungenreifung nachgewiesen werden. [71]

### **10.3.2 Intravenöse Applikation**

Betamethason ist ein häufig verwendetes Glukokortikoid zur Verhütung des Atemnotsyndroms. Petersen und Mitarbeiter beschreiben in einer Studie den unterschiedlichen Einsatz von Bethamethason. Es kann entweder als Celestone Injektion oder als Celestone Chondrose verabreicht werden. Die Celestone Injektion besteht aus 5,3 mg / ml, ein löslicher Ester von Betamethason und kann intravenös oder intramuskulär verabreicht werden. Celestone Chronodose ist ein Mischung von Betamethason Dinatriumphosphat Lösung (4,0 mg / ml) und einer Betamethason-Acetat Suspension (3,1 mg / ml) welche intramuskulär appliziert wird. [66]

### **10.3.3 orale Applikation**

In einer Studie von Egerman und Mitarbeiter wurde die Wirksamkeit von oral und intramuskulär applizierten Betamethason zur Verringerung des Atemnotsyndroms untersucht.

Man ist zum Ergebnis gekommen, dass oral verabreichtes Dexamethason die neonatale Sterblichkeit ohne nachweisbaren Benefit erhöht. Deshalb soll orales Dexamethason nicht zur fetalen Lungenreifungsinduktion eingesetzt werden. [67]

## **11 Methotrexat bei ektopter Schwangerschaft**

Die ektope Schwangerschaft ist eine der Hauptursachen der mütterlichen Sterblichkeit in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft. [46]

Die Sterblichkeitsrate für Eileiterschwangerschaften betrug 1970 1,7% und fiel auf 0,3% im Jahre 1980.

Die Inzidenz der extrauterinen Gravidität hat sich von 0,5 Prozent vor dreißig Jahren, auf 1 – 2 Prozent heute, gesteigert. Einer der Hauptgründe für die steigende Inzidenz sind die besseren diagnostischen Verfahren, eine frühe Form der ektope Schwangerschaft festzustellen. Ein weiterer Grund für die Inzidenzerhöhung von Eileiterschwangerschaften ist das erhöhte Auftreten von Tubeninfektionen, sowie die Tatsache, dass Frauen oft erst im Alter zwischen 30 und 40 Jahren schwanger werden und dadurch laut Statistik das Risiko von Eileiterschwangerschaften auf 1,3 bis 2 Prozent ansteigt. [47]

Der Einsatz von Methotrexat in der Gynäkologie war zur Chemotherapie bei malignen Tumoren gedacht.

Die erstmalige Behandlung mit Methotrexat erfolgte in der Therapie einer Tubargravidität, bei welcher man die Risiken einer schwer kontrollierbaren Blutung, welche bei chirurgischen Eingriffen auftreten kann, vermeiden wollte. Darauf hin folgten mehrere Studien, bei denen Methotrexat zur primären Behandlung ektope Graviditäten eingesetzt wurde. [48]

### ***11.1 Voraussetzungen für die Methotrexatbehandlung***

Eine wichtige Voraussetzung für die primäre Behandlung mit Methotrexat ist, dass die Patienten hämodynamisch kreislaufstabil sind und keine wesentlichen abdominellen Schmerzen vorhanden sind. Ebenso sollten Leberenzymwerte, Nierenfunktion und Blutbild unauffällig sein. Weiters muss eine pulmonologische Erkrankung ausgeschlossen werden.

Anschließende serologische Kontrollen des  $\beta$  hCG müssen wiederholt durchführbar sein, sowie eine ambulante Behandlung der Patientin und die Möglichkeit zur Kontaktaufnahme mit der Klinik muss gegeben sein. Weiters sollte sich keine freie Flüssigkeit außerhalb des kleinen Beckens befinden, das Einverständnis der Patientin vorliegen und der extrauterine Sitz der Schwangerschaft muss definitiv gesichert sein. [48, 49]

## **11.2 Applikationsarten bei ektooper Schwangerschaft**

Es liegen Untersuchungen über die orale, die intravenöse und die intramuskuläre Applikation von Methotrexat vor, sowie die laparoskopisch und sonographisch gesteuerte, lokale Injektion in der Tubargravidität. Es ist jedoch noch nicht klar, ob die Form der Applikation eine Rolle spielt.

Ein Vorteil der lokalen Applikation könnte die Aspiration von Trophoblastanteilen sein. Diese hat einen gewissen destruierenden Charakter und es kann eine objektive Sicherung der Eileiterschwangerschaft mittels Zytologie und Histologie durchgeführt werden. [48]

### **11.2.1 Intravenöse Applikation**

In einer Studie von Reissmann und Mitarbeiter wurden sechs Patientinnen mit einem intravenösen Bolus von 30mg oder 50mg Methotrexat, in Abhängigkeit von der hCG Konzentration, behandelt. Bei drei von diesen sechs Patientinnen bestand die Therapie aus der alleinigen Gabe von Methotrexat. Bei den restlichen drei Schwangerschaften musste zusätzlich eine chirurgische Intervention durchgeführt werden. Was die Nebenwirkungen betrifft, hatte eine Patientin Symptome nach zwei Dosen Methotrexat, bestehend aus Kopfschmerzen, Schwindel und Koordinierungsstörungen. Nachfolgende Methotrexatbehandlung

wurde von der Patientin gut vertragen. Zwei Patientinnen berichteten über leichte Übelkeit mit Erbrechen. [51]

Schäfer und Mitarbeiter führten eine Studie durch, bei der vierzig Frauen mit einer extrauterin Gravidität mit einer einzigen Dosis von Methotrexat 20 bis 40 mg intravenös behandelt wurden. Siebenunddreißig der Frauen, das sind 92,5%, konnten erfolgreich behandelt werden. Vierunddreißig Frauen (85%) erhielten eine einmalige Dosis von Methotrexat. Sechs (15%) benötigten eine zweite Dosis etwa eine Woche später. Bei drei Patientinnen (7,5%) war eine chirurgische Intervention erforderlich. Auch hier konnten keine nachweisbaren Nebenwirkungen erhoben werden. [52]

In einer weiteren Studie von Schäfer und Mitarbeiter wurden 27 Patientinnen mit intravenösem Methotrexat behandelt. Bei sechsundzwanzig der siebenundzwanzig Patientinnen war die Behandlung erfolgreich und nebenwirkungsfrei. [55]

### **11.2.2 Intramuskuläre Applikation**

Methotrexat wurde in einer Studie von Erdem und Mitarbeiter, wo der Erfolg der Verabreichung einer Einzeldosis von Methotrexat untersucht wurde, intramuskulär verabreicht. Zweiundzwanzig Patientinnen (73,3%) wurden erfolgreich mit einer einzigen Dosierung von Methotrexat behandelt.

Acht Patientinnen (26,6%) benötigten eine zweite Dosis eine Woche nach der ersten Injektion und zwei Patientinnen erhielten drei Dosen. Dreißig der vierunddreißig Patientinnen (88%) wurden erfolgreich mit MTX behandelt. [53]

Eine weitere Studie von Merisio und Mitarbeiter behandelte auch die Therapie der ektopen Gravidität mit einer intramuskulär verabreichten Methotrexateinzeldosis. Auch hier konnten zehn von elf Patientinnen erfolgreich mit einer Einzeldosis von intramuskulärem Methotrexat behandelt werden. Nur eine Patientin brauchte eine zweite Dosis von Methotrexat.

Vier Patientinnen(40%) wurden wegen auftretender Schmerzen im Becken zwei Tage nach der Behandlung stationär aufgenommen.

Eine Patientin entwickelte auf lichtexponierten Hautarealen einen leichten Ausschlag. Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes waren nicht zu beobachten. [54]

In einer Studie von Lipscomb und Mitarbeiter wurden dreihundertfünfzehn Extrauterinschwangerschaften untersucht, die mit einer Einzeldosis intramuskulärem Methotrexat (50mg / m<sup>2</sup>) behandelt wurden. Insgesamt wurden zweihundertsiebenundachtzig Patientinnen (90,1%) erfolgreich mit Methotrexat therapiert. [56]

### **11.2.3 orale Applikation**

Lipscomb und Mitarbeiter untersuchten die Therapie der Extrauterin gravidität mit oralem Methotrexat.

Methotrexat wurde in zwei Einzeldosen im Abstand von 2 Stunden aufgeteilt, mit einer Dosis von 60 mg / m<sup>2</sup> mit 2,5 mg Methotrexat Tabletten. Es wurde dasselbe Protokoll verwendet, das auch bei intramuskulärem Methotrexat eingesetzt wird. Neunzehn von 22 Patienten (86%) wurden erfolgreich behandelt.

Bei Neunzehn von 22 Patienten (86%) haben die Schmerzen während der Behandlung zugenommen. Neben Schmerzen, traten gastrointestinale Nebenwirkungen am häufigsten auf.

Zweiunddreißig Prozent der Patientinnen brauchten mehr als einen Behandlungszyklus.

Aus dieser Studie geht hervor, dass Methotrexat zur Therapie der ektopen Schwangerschaft erfolgreich genutzt werden kann. Doch gibt es einige Vorteile, die für die Verwendung von intramuskulärem Methotrexat sprechen. [69]

## **11.2.4 lokale Applikation**

In einer Studie von Ferrara und Mitarbeiter wurde das Management einer rezertivierenden Zervikalschwangerschaft mit lokaler Injektion beschrieben. Weiters wurden ähnliche Fällen, die in der Literatur beschrieben sind und auf dieselbe Weise mittels lokaler Applikation von Methotrexat behandelt wurden, in die Betrachtung mit einbezogen.

Es wurden 90 Fälle in der Literatur gefunden. Diese wurden im Hinblick auf die verschiedenen demographischen Variablen und die Ergebnisse analysiert. Eine Überprüfung der Fälle ermittelte ein mittleres Alter der Mutter von 33,6 Jahren mit einem mittleren Gestationsalter bei der Diagnose von 7,5 Schwangerschaftswochen. Blutungen waren das am häufigsten auftretende Zeichen (79%). Die gemeinsamen Risikofaktoren war eine Kürettage in der Patientengeschichte (69%), gefolgt von früheren Kaiserschnitten (35%). Eine zusätzliche Dosis von Methotrexat wurde in 6% der Fälle notwendig. Blutungen erforderten alternative Verfahren, was in 5% der Fall war. In 81% der Fälle gab es keine Komplikationen. Aus dieser Studie geht hervor, dass die konservative Behandlung der zervikalen Schwangerschaft durch lokale Injektion eine hohe Wirksamkeit hat und dass die Anzahl der Komplikationen gering ist. [70]

## **11.3 Empfehlungen der Fachgesellschaften**

### **11.3.1 Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe**

Am ersten Tag der Therapie erfolgt die intramuskuläre Gabe von 50mg Methotrexat pro Quadratmeter Körperoberfläche.

Der Therapieerfolg wird durch Abnahme des kompletten Labors, sowie regelmäßige Kontrolle des  $\beta$ -hCG – Wertes, und eventuelle zusätzliche Bestimmung des Progesterons überprüft.

Das  $\beta$ -hCG muß 15% pro Woche fallen, ansonsten muss eine zweite Dosis Methotrexat, dosiert wie am ersten Tag, verabreicht werden. [49]

### 11.4 Therapieschemata Methotrexat

Es gibt zwei Therapieschemata die hauptsächlich zur Behandlung der ektopen Gravidität herangezogen werden.

Einerseits das „multiple dose“ Regime und andererseits das „single dose“ Regime. Das „multiple dose“ Regime ist ein Schema, dass von den ersten Erfahrungen der Methotrexatbehandlung von Trophoblastenerkrankungen übernommen wurde, und als erstes Therapieschema für die Behandlung der ektopen Schwangerschaft verwendet wurde. Beim „multiple dose“ Regime finden Methotrexat und Leucovorin Verwendung.

Beim „single dose“ Regime wird, wie der Name es eigentlich vermuten lässt, nicht nur eine Einzeldosis von Methotrexat verabreicht. Bei diesem Therapieschema können zusätzliche Methotrexat Dosen appliziert werden, falls der Behandlungserfolg bei einmaliger Gabe nicht zufriedenstellend ist. [65]

Die folgenden zwei Tabellen zeigen die Schemata der am häufigsten verwendeten Methotrexat Behandlungsregime.

Tag	Therapie
0	$\beta$ -hCG, komplettes Blutbild, AST, Creatinin, Blutgruppe und Rhesusfaktor, Antikörper Screening Einzeldosis Methotrexat 50mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche, intramuskulär
4	$\beta$ -hCG
7	$\beta$ -hCG eine zweite Dosis Methotrexat wenn $\beta$ -hCG Rückgang <15% von Tag 4 bis 7

*Tabelle 4 Single Dose Regime von Methotrexat bei ektoper Schwangerschaft*

[50]

Tag	Therapie
0	β-hCG, komplettes Blutbild mit Differentialblutbild, AST, Creatinin, Blutgruppe und Rhesusfaktor, Antikörper Screening Intramuskuläres Methotrexat 1mg/kg KG
1	Oral Leucovorin 0,1 mg/kg KG
2	Intramuskuläres Methotrexat 1mg/kg KG
3	Oral Leucovorin 0,1 mg/kg KG
4	Intramuskuläres Methotrexat 1mg/kg KG β-hCG
5	Oral Leucovorin 0,1 mg/kg KG
6	Intramuskuläres Methotrexat 1mg/kg KG
7	Oral Leucovorin 0,1 mg/kg KG β-hCG
wöchentlich	β-hCG komplettes Blutbild, transvaginaler Ultraschall falls klinisch notwendig, evt. eine weitere Verabreichung von Methotrexat

*Tabelle 5 Multi Dose Regime von Methotrexat bei ektopter Schwangerschaft  
[50]*

## **12 Interview mit Univ.Prof. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler Vorstand am Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie**

### **Kann Methotrexat auch anderes appliziert werden als intramuskulär?**

„Ebetrexat – Injektionslösung (10 mg/ml) kann intramuskulär, intravenös und subkutan verabreicht werden.

Ebenso kann Methotrexat 'Lederle' intravenöse, intramuskulär und auch intrathekal appliziert werden.“

### **Wie würden Sie Methotrexat bei ektopter Schwangerschaft verwenden?**

„Am Besten wäre eine intravenöse Kurzinfusion oder ein intravenöser Bolus. Jede intramuskuläre Verabreichung ist risikoreich. Sie ist sehr schmerzhaft und es können viele Komplikationen auftreten, wie zum Beispiel Spritzenabszesse. Außerdem bin ich der Meinung, dass bei jeder Medikamentenverabreichung eine Alternative, wenn möglich, zur intramuskulären Applikation gesucht werden sollte.“

### **Wie ist die Pharmakodynamik von Methotrexat?**

„Methotrexat ist für die Anwendung bei Extrauterin gravidität nicht zugelassen, das heißt, das Methotrexat hier „Offlabel“ verwendet wird. Es werden die Nebenwirkungen für die Therapie der ektopten Schwangerschaft genutzt. Methotrexat geht auf schnell teilendes Gewebe, daher wird es auch in der Tumorthherapie eingesetzt.

Auch beim Embryo ist die Teilungsrate in der ersten Zeit sehr schnell!  
Wichtig ist es, darauf zu achten, ob Venenverträglichkeit besteht.“

### **Welche Arten der Applikation gibt es für Glukokortikoide?**

„Die Applikation von Fortecortin (Dexamethason) kann intravenös, intramuskulär oder lokal erfolgen.

Celestan (Bethamethason) wird intramuskulär, intraartikulär, intraläsional, intradermal und durch lokale Infiltration verabreicht. Für die intravenöse Verabreichung ist Celestan nicht vorgesehen.

Diprophos – Suspension (Betamethason) kann intramuskulär, intraartikulär, intraläsional, intradermal und lokal appliziert werden. Auch hier ist die intravenöse Applikation nicht empfohlen.“

### **Wie und welches Cortisonpräparat würden Sie für die fetale Lungenreifungsinduktion verwenden?**

„Aus den oben erwähnten Verabreichungsarten der unterschiedlichen Präparate ist es empfehlenswert, Dexamethason Präparate zu verwenden, da diese auch intravenös verabreicht werden können.“

## 13 Material und Methoden

Die Grundlage für den Inhalt der Diplomarbeit stellt eine ausführliche Recherche der medizinischen Fachliteratur dar.

Auf der Suche nach relevanten aktuellen Artikeln und Publikationen wurden diese mithilfe elektronischer Datenbanken über den lizenzierten Zugang der medizinischen Universitätsklinik Graz durchforstet. Wie z.B. Pubmed mit Linksolver, Ovid Medline, Web of Science: Citation Indices, Cochrane Library.

Weiters wurden Fach- und Lehrbücher der Gynäkologie und Geburtshilfe, Pädiatrie und Pharmakologie zu Nachforschungen herangezogen.

Ebenso wurde Kontakt mit dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, bezüglich Galenik von Methotrexat und Glukokortikoiden, aufgenommen.

## 14 Diskussion

In unserer heutigen Gesellschaft findet die Familienplanung später statt. Daher werden Frauen erst oft im Alter zwischen 30 und 40 Jahren Mutter. Aufgrund dieser Tatsache und anderen Faktoren kommt es immer häufiger zu extrauterinen Schwangerschaften.

Es wäre daher von großer Wichtigkeit eine Behandlungsmethode zur Verfügung zu haben, die für die Frau nicht schmerzhaft, aber dennoch effektiv ist. Derzeit gibt es sehr wohl Alternativen zur chirurgischen Intervention. Methotrexat, ein Folsäureantagonist, hat in der Behandlung der ektopen Schwangerschaft sehr gute Erfolge gezeigt. In der geübten Praxis wird Methotrexat intramuskulär verabreicht.

Ausführliche Literaturrecherchen zeigen, dass Methotrexat bei der Behandlung von ektoper Schwangerschaft auch anders appliziert werden kann.

Es liegen Studien vor, bei denen Methotrexat intravenös verabreicht wurde. Hier wurden gute Wirkungen nachgewiesen mit keinen, beziehungsweise nur geringen Nebenwirkungen.

Eine Vergleichsstudie zwischen oraler und intramuskulärer Verabreichung zeigt, dass die orale Applikation möglich ist, jedoch der intramuskuläre Einsatz zu bevorzugen wäre.

Laut dem Interview mit Dr. Eckhard Beubler ist gegen einen intravenösen Einsatz von Methotrexat nichts einzuwenden.

Es wäre empfehlenswert weitere Studien durchzuführen, um die wirkungsvollste, für den Patienten angenehmste Applikationsart zu finden.

Bei den Glukokortikoiden, die zur fetalen Lungenreifungsinduktion verabreicht werden, besteht ebenfalls die Frage der richtigen Applikationsart. Im Laufe der Literaturstudie für die Diplomarbeit wurde festgestellt, dass eigentlich viele Fachgesellschaften die intramuskuläre Verabreichung von Glukokortikoiden empfehlen.

Eine orale Applikation, wie in einer Studie untersucht, wird nicht empfohlen, da die neonatale Sterblichkeit ohne nachweisbaren Benefit erhöht wird.

Eine machbare Alternative wäre der Einsatz von Dexamethason, da dieses Medikament auch intravenös verabreicht werden kann, was auch Dr. Beubler im Interview bestätigte. Herr Dr. Beubler ist außerdem der Meinung, dass jede intramuskuläre Applikation durch eine Alternative ersetzt werden sollte, sofern dies möglich ist.

Abschließend soll auf den Bedarf von weiteren Studien hingewiesen werden, die sich genauer mit der verschiedenen Applikationsarten von Methotrexat und von Glukokortikoiden auseinandersetzen, was zu einem Überdenken der Therapieempfehlungen der Fachgesellschaften führen würde.

Am meisten würden die Patientinnen, die auf Applikationen von Methotrexat und Glukokortikoiden angewiesen sind, profitieren, da sie eine effektive aber nicht schmerzhaftere Therapie zur Verfügung hätten. Es gibt sehr wohl andere Krankheitsbilder, bei denen Methotrexat und Glukokortikoide intravenös verabreicht werden. Bei chronischer Polyarthrit, Rapid Progressive Glomerulonephritis und bei Multipler Sklerose kommen Glukokortikoide zum Einsatz, die intravenös verabreicht werden. Methotrexat wiederum wird bei Psoriasis intravenös appliziert.

## 15 Literaturverzeichnis

1. Feige A, Rempfen A, Würfel W., Caffier H, Jawnny J. Frauenheilkunde. Urban und Schwarzenberg; 1996.
2. Beckermann MJ, Perl FM. Frauen-Heilkunde und Geburts-Hilfe. Integration von evidence-based medicine in eine frauenzentrierte Gynäkologie. 1. Auflage. Basel: Schwabe. 2004. Band 2: 1058-1075.
3. Pisarska MD, Carson SA, Buster JE Ectopic pregnancy. Lancet 1998 351: 1115-1120.
4. Butts S, Sammel M, Hummel A, Chittams J, Barnhart K. Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case control study. Fertil Steril 2003; 80 (6): 1340-1344.
5. Schneider H, Husslein P, Schneider KTM. Die Geburtshilfe. 3. Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006. 32-39.
6. Guillaume AJ. Luteal phase defects and ectopic pregnancy. Fertil Steril 1995; 3:30.
7. Jacobson L, Riemer RK, Goldfien AC, Lykins D, Siiteri PK, Roberts JM. Rabbits myometrial oxytocin and alpha-2-adrenergic receptors are increased by estrogen but are differentially regulated by progesterone. Endocrinol 1987; 120:184.
8. Jakobovits AA, Iffy L. Luteal phase-defects and tubal transport. Fertil Steril 1996; 65: 2004-5.
9. Ankum WM, M BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta analysis. Fertil Steril 1996; 65:1093-9.

10. Baltzer J, Friese K, Graf M, Wolff F. Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe. Das komplette Praxiswissen in einem Band; 321 Tabellen. Thieme 2004. 211-215.
11. Uhl B. Gynäkologie und Geburtshilfe compact. Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung: 160 Tabellen. 3.Auflage. Thieme 2006. 67-69
12. Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W, Schneider K-T M, Schultze-Mosgau A, Weiss J M. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2.Auflage. Springer Medizin Verlag 2007; 528-540.
13. Gluck L, Kulovic MV, Borer RC, Brenner PH, Anderson GG, Spellacy WM. Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. AM J Obstet Gynecol 1971; 184: 483 – 488
14. Hermansen CL, Lorah KN: Respiratory distress in the newborn. Am Fam Physician. 2007 Oct 1; 76 (7): 987-94.
15. Hallmann M, Feldman BH, Kirkpatrick E, Gluck L. Absence of phosphatidylglycerol (PG) in respiratory distress syndrome in the newborn. Study of the minor surfactant phospholipids in newborns. Pediatr Res. 1977, 11: 714 – 720
16. Faber S, Diamond L, Mercer R, Sylvester RF, Wolff VA. Temporary remission in acute leukaemia in children produced by folic antagonist 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin). New Engl J Med 1948; 238:787-793.
17. Djerassi I, Farber S, Abir E, Neikirk W. Continuous infusion of methotrexate in children with acute leukaemia. Cancer 1967; 20:233-242.
18. Aktories K, Forth W, Allgaier C. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie,

Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker ; mit 305 Tabellen., Urban & Fischer 2009.

19. Nakashima-Matsushita N, Homma T, Yu S et al. Selective expression of folate receptor beta and its possible role in methotrexate transport in synovial macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1609–1616.
20. Hünsele C, Roth B, Pothmann R, Reinhold P. Intramuskuläre Injektionen im Kindesalter. Notwendiges Übel oder vermeidbare Körperverletzung?. *Schmerz* 2005 19:140–143.
21. Kölner Interprofessionelles Skills Lab (KIS). Intramuskuläre Injektion. Nr. 2. 2007
22. Fiehn C. Methotrexat in der Rheumatologie. *Z Rheumatol* 2009; 68:747–757.
23. Lippscomb G H, Meyer N L et. all. Oral methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; Volume 186, Number 6,
24. Schmidt H; Estler C-J, Allendörfer J. *Pharmakologie und Toxikologie. Für Studium und Praxis ; mit 281 Tabellen. 6 Auflage 2007; 917-920*
25. Open drug Database. Fachinformation Methotrexat  
<http://ch.oddb.org/de/gcc/resolve/pointer/!fachinfo,1181018>. 12. Dezember 2009.
26. Kaiser H, Kley H K, Andus T. *Cortisontherapie. Corticoide in Klinik und Praxis. 11 Auflage. Thieme 2002.*
27. Schmidt H; Estler C-J, Allendörfer J. *Pharmakologie und Toxikologie. Für Studium und Praxis ; mit 281 Tabellen. 6 Auflage 2007; 364/365.*

28. Beubler E. Kompendium der Pharmakologie. Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. 2. Auflage. Springer-Verlag 2007; 173.
29. Hildebrand N. Injektionen - leicht gemacht. 4., Auflage. Urban & Fischer 2001; 54 – 59.
30. Kiechle M. Gynäkologie und Geburtshilfe. 1 Auflage. Urban & Fischer 2007.
31. Strauss A. Geburtshilfe Basics. Springer Medizin Verlag 2006.
32. Feige A, Geithövel F. Frauenheilkunde. Fortpflanzungsmedizin, Geburtsmedizin, Onkologie, Psychosomatik. 3 Auflage. Urban & Fischer 2006; 375-392.
33. Obladen M, Maier R F. Neugeborenen-Intensivmedizin. Evidenz und Erfahrung. 7 Auflage. Springer Medizin Verlag 2006. 178-184.
34. Sitzmann F C, Bartmann P. Pädiatrie. 3 Auflage. Thieme 2007.
35. Lorenz U, Ragosch V, Weitzel H. Diagnostik der fetalen Lungenreife. Gynäkologe 1990; 23; 284-288.
36. Ragosch V. Weitzel H. Derzeitiger Stand der Lungenreifeinduktion zur Vermeidung eines neonatalen Atemnotsyndroms. Gynäkologe 1995; 28: 203-210.
37. Friese K. Frühgeburt und Frühgeborenes. Eine interdisziplinäre Aufgabe; mit 56 Tabellen. Springer 2000.
38. Gerhard I, Feige A, Struck D. Geburtshilfe integrativ. Konventionelle und komplementäre Therapie. 1. Auflage. Urban und Fischer 2005.

39. Brochert A, Maurer S, Kolben M. Gynäkologie und Geburtshilfe von Fall zu Fall. 1 Auflage. Urban & Fischer 2005. 86.
40. Sadler T W, Langman J, Drews U. Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 10 Auflage. Thieme 2003. 245.
41. Kainer F, Abou-Dakn M. Facharzt Geburtsmedizin. Urban & Fischer 2005. 209.
42. Herold G et al. Innere Medizin. Gerd Herold. Köln 2007.
43. Krzovska M. Basics Neurologie. Urban & Fischer 2006.
44. Enno Ch. Psoriasis - auf einen Blick. Blackwell 2002.
45. Meves A. Intensivkurs Dermatologie. Urban & Fischer 2006.
46. KIRK E, CONDOUS G, HAIDER Z, SYED A, OJHA K, BOURNE T. The conservative management of cervical ectopic pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006; 27: 430–437.
47. Lehner R, Kucera E, Jirecek S, Egarter C and Husslein P. Ectopic pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics* Volume 263, Number 3 / Februar 2000.
48. Hucke J. Extrauterine Schwangerschaft Teil II: Therapie. *Der Gynäkologe* 1997. 30: 958-968
49. Kucera-Sliutz E. MTX-Therapieschema zur Therapie der Tubaria. [www.oeggg.at](http://www.oeggg.at). 16.06.2009

50. Moawad N., Mahajan S. , Moniz M, Taylor S, Hurd W. Current diagnosis and treatment of interstitial pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Volume 202, Issui 1. 15-29, 2010.
51. Reissmann Ch, Goecke T, Beckmann M, Schild R, Oppelt P. Low-dose methotrexate administration in the management of cervical pregnancy. J Turkish – German Gynecol Assoc. 2009. 10: 99 – 103.
52. Schäfer D, Kryss J, Pfuhl J, Baumann R. Systemic treatment of ectopic pregnancies with single-dose methotrexate. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1994 May;1(3):213-8.
53. Erdem M, Erdem A, Arslan M , Öc A, Biberoglu K, Gürsoy R. Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2004. 270:201–204.
54. Merisio C, Anfuso S, Berretta R, Gualdi M, Pultrone C D, Melpignano M. Single-dose methotrexate for ectopic pregnancy treatment: preliminary data. ACTA BIO MED 2005. 76: 33-36.
55. Pfuhl J P, Baumann R, Bender H G. Systemische Methotrexatbehandlung der ektopen Schwangerschaft Archives of Gynecology and Obstetrics 1993. 254, 1-4.
56. Lipscomb G H, Bran D, McCord M L, Portera J Ch, Ling F W. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. Am J Obstet Gynecol Volume 1997, 178. 6. 1355
57. Liggins G, Howie R. A. Controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics. 1972; 50:515–25.

58. Miracle X, Di Renzo G C, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *Perinat. Med.* 2008, 36 191–196.
59. ACOG Committee Opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Number 402. 2008.
60. Royal College of Obstetrician and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. Guideline No. 7. 2004.
61. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement Online 2000. 17(2): 1-10.
62. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.. Antenatale Kortikosteroide zur Lungenreifung (ACS). Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen. Stand August 2008.
63. Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Leitlinien der OEGGG zum Management der drohenden Frühgeburt bei Einlings- und Zwillingsschwangerschaft. Update Meeting 2005. [www.oegg.at](http://www.oegg.at).
64. Methotrexate Drug Information. Provided by Lexi-Comp  
<http://www.merck.com/mmpe/lexicomp/methotrexate.html#N12F007>. 2010.
65. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2008. 90, 206 – 212.
66. Petersen M C, Ashley J J, McBride W G, & Nation R L. Br. Disposition of betamethasone in parturient women after intramuscular administration *J. clin. Pharmac.* 1984. 18, 383-392.
67. Egerman R S, Mercer B, Doss J L, Sibai BM. A randomized controlled trial of oral and intramuscular dexamethasone in the prevention of neonatal

- respiratory distress syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998;178(1 Pt 2):S19.
68. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review). *The Cochrane Library* 2009. Issue 1
69. Lipscomb G H, Meyer N L, Flynn D E, Peterson M, Ling F W. Oral methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002.186, 1192-5.
70. Ferrara L, Belogolovkin V, Gandhi M, Litton Ch, Jacobs A, Saltzman D, Rebarber A. Successful Management of a Consecutive Cervical Pregnancy by Sonographically Guided Transvaginal Local Injection. Case Report and Review of the Literature. *J Ultrasound Med* 2007. 26, 959–965.
71. Choa St, Beharry K D A., b, Valencia A M, Guajardo L, Nageotte M P, Modanloub H D. Maternal and feto-placental prostanoid responses to a single course of antenatal betamethasone. *Prostaglandins & other Lipid Mediators* 2005. 78, 138 – 159

# Curriculum vitae

## Persönliche Daten

Name: Ulrike Jöbstl  
Geburtsdatum: 16. September 1983  
Geburtsort: Wolfsberg  
Staatsbürgerschaft: Österreich  
Familienstand: ledig

## Ausbildung

1990 – 1994 Volksschule in Bad St. Leonhard im Lavanttal / Kärnten  
1994 – 1998 Hauptschule in Bad St. Leonhard im Lavanttal / Kärnten  
1998 – 2003 Höhere Bundeslehranstalt für Land- und Ernährungswirtschaft  
Pitzelstätten, Klagenfurt / Kärnten

Seit 10/2003 Medizinstudium an der Medizinischen Universität Graz  
(Curriculum Humanmedizin, Studienkennzahl O 202)

05/2005: Abschluss des 1. Studienabschnittes  
05/2009: Abschluss des 2. Studienabschnittes  
06/2010: Abschluss des 3. Studienabschnittes

## Pflichtfamulaturen

09/2006 Fachabteilung für Neurologie, LKH Judenburg/Knittelfeld  
(4 Wochen)  
02/2007 Ordination Dr. Elisabeth Schriefl, Allgemeinmedizin  
(4 Wochen)  
08-09/2007 Ordination Dr. Elisabeth Schriefl, Allgemeinmedizin  
(8 Wochen)  
03/2008 Kinder- und Jugendheilkunde, LKH Leoben  
(2 Wochen)  
09/2008 Fachabteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,  
LKH Judenburg/Knittelfeld  
(2 Wochen)

## **Praktisches Jahr**

27.05..2009 – 03.07.2009: 3. Fächergruppe  
Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Graz, Kreissaal

01.10.2009 – 11.12.2009: 1. Fächergruppe  
Universitätsklinik für Anästhesie und Intensivmedizin  
Graz, Klinische Abteilung für Neuro- und  
Gesichtschirurgische Anästhesiologie und  
Intensivmedizin; Intensivstation

04.12.2009 - 16.04.2010: 2. Fächergruppe  
LKH Judenburg/Knittelfeld, Fachabteilung für  
Neurologie

19.04.2010 - 27.05.2010: Pflichtfamulatur Allgemeinmedizin, Ordination Dr.  
Elisabeth Lackner, 9462 Bad St. Leonhard

## **Spezielle Studienmodule**

- |            |  |
|------------|--|
| 01/2006    | Klinisch-topografische Anatomie der Extremitäten<br>(Univ. Prof. Dr. Friedrich Anderhuber)       |
| 03-04/2007 | Individualmedizin und Gesundheitsplanung<br>(Priv.-Doz. Dr. Monika Graninger)                    |
| 04-05/2008 | Der Krebspatient im interdisziplinären Betreuungskonzept<br>(Univ.-Prof. Dr.med.univ Karin Kapp) |
| 04-05/2008 | Allgemeinmedizin<br>(Dr.med.univ Gottfried Thalhammer)   |
| 09/2008    | Case-based Learning in Klinik und Praxis<br>(Univ. Prof. Dr. Josef Smolle)                       |
| 04/2009    | Gesundheits- und Medizinökonomie<br>(Prof. Dr. Reinhard Ammer)                                   |