

Zyklusstörungen im jugendlichen Alter

*Blutungsstörungen sind behandlungsbedürftig,
auch bei Jugendlichen*

Ein typischer Fall aus der Praxis zeigt, dass bei Jugendlichen oft zu lange zugewartet wird, bis eine Blutungsstörung abgeklärt und gestoppt wird. Der Leidensdruck für die Mädchen ist oft erheblich. Je nach Indikationen lassen sich durch nicht hormonelle Therapien, Gestagenpräparate oder neuere kombinierte Kontrazeptiva gute Therapieergebnisse erreichen.

RUTH DRATHS

Der Fall der dreizehnjährigen Corinne (Kasten): Ein Einzelfall? Nicht ganz – in der Grundproblematik handelt es sich um eine häufige Konstellation, denn: Die Skepsis bei Teenagern, noch mehr bei vielen Müttern gegenüber einer medikamentösen Intervention bei jugendlichen Blutungsproblemen ist hoch. Dabei leiden Jugendliche oft erheblich unter einer unbehandelten schweren Blutung, denn diese wirkt sich sowohl auf das Wohlbefinden als auch auf die Leistungsfähigkeit und damit auf die schulische oder be-

rufliche Situation aus. Die Praxis zeigt, dass gerade bei jungen Teenagern, die früh nach der Menarche eine Blutungsstörung erleiden, die psychische Auswirkung nicht zu unterschätzen ist: Mit der Menstruation verbindet sich bei diesen Betroffenen nicht selten eine negative Assoziation, die die Identifikation mit der Weiblichkeit (Zur-Frau-Werden) erschweren kann. In vielen Fällen führt die verstärkte uterine Blutung zu Eisenmangelanämie mit den bekannten Folgen bezüglich Wohlbefinden und Leistungsfähigkeit.

Fallvignette

Corinne, 13, mit starker Dauerblutung

Die 13-jährige Corinne hatte vor einem Jahr die Menarche. Nach relativ regelmäßigem Zyklus mit starker Blutung über 8 bis 9 Tage kam es letzten Sommer zu einer Dauerblutung. Corinne blutete über mehrere Wochen, meist menstruationsstark. Nach 6 Wochen suchte die Mutter den Hausarzt auf, der sie beruhigte und zum Zuwarten ermutigte. Die Blutung sistierte dann – nach insgesamt 8 Wochen – spontan. Corinne fühlte sich müde, oft schwindlig und konnte im Sport die Leistungen nicht mehr erbringen. Die Menstruation verlief nun erneut in vierwöchigen Zyklen – aber mit starker Blutung über zirka 10 Tage.

Nach weiteren vier Monaten, im November, trat erneut eine Dauerblutung auf und Corinne und ihre Mutter hofften wieder auf ein spontanes Sistieren. Dies war aber nicht der Fall, Corinne blutete 12 Wochen lang, teils menstruationsstark, teils schwächer. Nach 12 Wochen suchten sie erneut den Hausarzt auf, der nun ein reines Gestagen verschrieb, worunter es zu einer massiven Blutung kam.

Die dann konsultierte Gynäkologin versuchte die Blutung mit einer Östrogen-Gestagen-Kombination zu stoppen, was nach weiteren zwei Wochen auch gelang.

Somit blutete Corinne insgesamt fast 15 Wochen lang, war geschwächt, litt unter Schwindel und konnte die letzten drei Wochen gar nicht mehr zur Schule gehen. Das erste Jahr in der Oberstufe war für sie geprägt von Blutungsstörungen und deren Folgen, die Leistungen sanken deutlich ab, was ihre Versetzung gefährdete.

Verstärkte uterine Blutung: die Problematik bei Jugendlichen

Pathophysiologisch ist die verstärkte uterine Blutung bei Jugendlichen anders zu beurteilen als bei der erwachsenen oder der perimenopausalen Frau. Stehen bei der erwachsenen Frau in den mittleren Jahren organisch bedingte Ursachen wie Myome, Polypen oder Adenomyosis im Vordergrund, geht es bei Jugendlichen meist um funktionelle Störungen. Eine korrekte Abklärung und Behandlung von Blutungsstörungen ist auch bei Teenagern wichtig.

Die Nomenklatur wurde in den letzten Jahren intensiv diskutiert mit dem Ziel, eine einheitliche Bezeichnung für die verschiedenen Blutungsstörungen zu erreichen. Begriffe wie Menorrhagie, Hypermenorrhö, Menometrorrhagie und dysfunktionelle Blutung sollen vermieden werden (1, 2). Da sie sich aber im klinischen Alltag bewährt haben und unterschiedliche Blutungsmuster bezeichnen, werden sie weiterhin gerne genutzt. Dabei ist zu bedenken, dass Normparameter für Adoleszente nicht identisch sind mit denen von Frauen im mittleren, reproduktiven Alter (3). Das Mädchen Corinne in der Fallvignette zeigt in ihrer Anamnese zwei unterschiedliche Blutungsprobleme:

1. die zweimalige Episode einer juvenilen Dauerblutung
2. die regelmässige, aber zu lange Menstruationsblutung von zehn Tagen. Dieser Blutungstyp wird als «verlängerte und schwere uterine Blutung» (prolonged and heavy menstrual bleeding) bezeichnet, entsprechend der Menorrhagie und Hypermenorrhö (1, 2).

Die beiden Blutungsprobleme sind in ihrer Ätiologie, ihrer Diagnostik und Behandlung unterschiedlich zu handhaben.

Juvenile Dauerblutung

Diagnostik

Die juvenile Dauerblutung gehört zu den abnormen uterinen Blutungen (AUB) und kommt häufig in den ersten Jahren nach der Menarche vor. Neben den jungen Teenagern betrifft sie gehäuft auch prämenopausale Frauen. Zugrunde liegt eine Anovulation mit einer konsekutiven Durchbruchblutung. Die Blutung kann so stark werden, dass sie ohne Intervention lebensbedrohliche Ausmasse annehmen kann.

Bei den jungen Teenagern liegt die Ursache der Anovulation meist in der noch unreifen hypothalamo-hypophysären Achse. GnRH und LH werden noch nicht regulär ausgeschüttet und die Follikelreifung ist daher oft gestört, was zu einer fehlenden Corpus-luteum-Bildung und zu instabilem Endometrium führt. Die Anovulation kann aber auch Ausdruck einer Essstörung, einer extremen sportlichen Aktivität oder einer Hyperandrogenämie sein, welche in der Differenzialdiagnose zu berücksichtigen sind. Bei *einmaliger*, abnorm starker Blutung gehören auch ein Frühabort, ein entzündliches Geschehen und eine Neoplasie in die differenzialdiagnostische Überlegung.

Therapie

Eine juvenile Dauerblutung muss hormonell durchbrochen werden. Dazu wird sowohl ein Gestagen als auch ein potentes Östrogen (EE) benötigt, um das Endometrium wieder regulär aufzubauen und die Blutung dauerhaft zu stoppen. Gestagen alleine kann ein dysfunktionelles Endometrium nicht sekretorisch umwandeln und führt, wie bei Corinne, oft zu anhaltender oder rezidivierender Blutung. Die Therapie der Wahl ist ein *orales Kontrazeptivum mit 30µg EE, allenfalls mit 50µg EE*. Estradiolvalerat ist dafür weniger geeignet. In den ersten drei Tagen sollten zwei Pillen pro Tag, anschliessend eine pro Tag gegeben und der gesamte Zyklus weitergeführt werden. Nachfolgend ist für die nächsten drei Monate eine Rezidivprophylaxe durchzuführen sowie, falls indiziert, eine *Eisensubstitution*. Die Rezidivprophylaxe kann mit Gestagen, mit Estradiol oder mit einer kombinierten Pille erfolgen. Darf kein Östrogen gegeben werden, bietet sich Norethisteron als Gestagen an, da dieses auch eine östrogene Aktivität zeigt.

Die schwere uterine Blutung

Bei der schweren uterinen Blutung (Menorrhagie und Hypermenorrhoe) handelt es sich um eine zwar regelmässige, aber immer zu lange und zu starke Blutung. Nach der Definition von Fraser (1) wird eine Dauer von mehr als 8 Tagen als zu lange und ein Blutverlust von mehr als 80 ml pro Zyklus als zu stark bezeichnet. Ursächlich kann der schweren uterinen Blutung ebenfalls eine funktionelle Reifungsstörung mit wiederholter Anovulation und Follikelpersistenz oder Corpus-luteum-Insuffizienz bei ovulatorischen Zyklen zugrunde liegen, sie kann aber auch Ausdruck einer Gerinnungsstörung, anderer endokriner Störungen oder einer Uterusanomalie sein. Es sei daran erinnert, dass die von von Willebrand als erste beschriebene Patientin ein 13-jähriges Mädchen war, das infolge einer von Willebrand-Erkrankung an der schweren uterinen Blutung (Menorrhagie) verstorben ist. Eine Blutungsstörung sollte also auch bei Jugendlichen immer ernst genommen werden und bedarf einer sorgfältigen Anamnese und Diagnostik.

Diagnostik

Um Blutungsdauer, Blutungsstärke und Zyklusgeschehen bei Jugendlichen erfassen zu können, ist der Zykluskalender ein geeignetes Instrument. Für die so wichtige Differenzialdiagnose der Gerinnungsstörung ist eine sorgfältige Anamnese sowie Familienanamnese von Bedeutung. Diese wird zu selten erhoben: Eine Studie zeigte, dass nur 26% der Pädiater und nur 31% der Gynäkologen bei Mädchen mit abnormer uteriner Blutung nach anamnestischen Blutungshinweisen fragten (4). Unbedingt zu beachten sind die anamnestischen Hinweise, wie in der *Tabelle* aufgelistet.

Laboranalyse der Gerinnungswerte

Bei schwerer uteriner Blutung ist ein kleines Blutbild sowie eine Basisdiagnostik für Gerinnungswerte zu erheben: Dies betrifft Quick-Wert, aPTT, Thrombozytenzahl. Bei pathologischen Gerinnungswerten oder Anämie und positiver Blutungsanamnese sollten eine vWF-Diagnostik (vWF = von Willebrand Faktor) und bei Pathologie eine Abklärung im Speziallabor (PFA-Test) durchgeführt werden.

Die Diagnosestellung einer von Willebrand-Erkrankung (vWD) ist von grosser Bedeutung für die Patientin und insbesondere relevant bei späteren Operationen, Geburten und zur Prävention von postpartalen Blutungsstörungen. Die Häufigkeit von Gerinnungsstörungen liegt bei zirka 2%, bei Patientinnen mit schwerer uteriner Blutung aber deutlich höher. Bei Adolescentinnen mit schwerer uteriner Blutung kurz nach der Menarche liegen Gerinnungsstörungen in bis zu 10% der Fälle vor.

Die Untersuchung von Chi (5) zeigte umgekehrt, dass 90% der Mädchen mit von Willebrand-Erkrankung an

Tabelle:

10 Fragen zur Evaluierung einer erhöhten Blutungsneigung bei jugendlichen Mädchen

(gemäß Deutscher Hämophilie Gesellschaft)

1. Menstruationsdauer länger als 7 Tage?
2. Tamponwechsel mehr als viermal täglich?
3. Häufiges Nasenbluten?
4. Zahnfleischblutung oder Blutungen der Mundschleimhaut?
5. Häufige blaue Flecken/Hämatome bei Bagatellverletzungen?
6. Impfhämatome?
7. Verstärkte Blutung nach Zahneingriffen oder Operationen/Geburten?
8. Bluttransfusionen in Anamnese?
9. Verlängerte Blutung nach Schnittverletzung?
10. Verwandte mit bekannter Blutungsneigung?

schwerer uteriner Blutung bereits ab Menarche leiden. Da der von Willebrand-Faktor mehrere Funktionen im komplexen Gerinnungssystem ausübt, ist seine Diagnostik kompliziert und sollte im Speziallabor durchgeführt werden. Die Aufgabe des behandelnden Arztes ist es, die anamnestischen Hinweise ernst zu nehmen und bei Verdacht auf eine Gerinnungsstörung die entsprechende Abklärung einzuleiten.

Therapie

Ziel der Therapie ist die Reduktion des Blutverlustes und, wenn möglich, der Anzahl der Blutungstage. Nach Ausschluss einer Gerinnungsstörung stehen dafür verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung.

Nicht hormonelle Methoden:

- Nicht steroidale Entzündungshemmer (NSAID):
Diese reduzieren die endometrialen Prostaglandine, erhöhen die uterine Vasokonstriktion und verstärken die Plättchenaggregation und Degranulation. *Anwendung:* Bei fehlenden Hinweisen für eine Gerinnungsstörung zu Beginn der Menstruationsblutung an den ersten drei Blutungstagen: 3 Tabletten/Tag.
- Antifibrinolytikum: Tranexamsäure (Cyclokapron®):
Anwendung: Ab erstem Menstruationstag für die Dauer der Blutung: 4 x 1 g pro Tag.
- Synthese-Antihämorrhagikum: Ethamsylat (Dicynone®):
Anwendung: 3 x täglich (1500 mg) für 10 Tage, ab 5 Tage prämenstruell.

Hormonelle Methoden:

- Reine Gestagenpräparate in der zweiten Zyklushälfte oder kontinuierlich (z.B. MPA oder Norethisteron)
- Kombinierte Östrogen-Gestagen-Präparate
- Kombinierte Kontrazeptiva mit Ethinylestradiol (EE; evtl. im Langzyklus)
- Kombinierte Kontrazeptiva mit Estradiolvalerat
- Hormonspirale Mirena®

Bewertung der Wirkung:

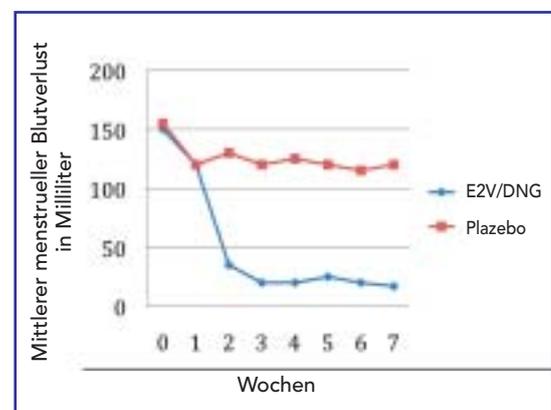
Gemäss der Cochrane-Database liegen insgesamt nur wenige gute Studien zu diesem Thema vor (6, 7–10). Der Effekt der NSAID-Gabe wird, bei korrekter Anwendung, auf eine Reduktion des Blutverlustes um 20 bis 40% geschätzt und ist Placebo überlegen. Tranexamsäure wirkt leicht stärker mit einer Blutungsreduktion um 50%, muss aber entsprechend konsequent eingenommen werden (4x1 bzw. 3x1/Tag). Etamsylat zeigte gemäss der Studie von Bonnar keinen Effekt auf die Blutungsstärke. Effektiver ist eine hormonelle Regulation, wobei die reinen Gestagene die schwächste Wirkung aufweisen (11).

Die Wirkung oraler Kontrazeptiva auf die Reduktion der Blutung ist bekannt, wenn auch die Datenlage recht dürftig ist. Angenommen wird aufgrund älterer Studien eine Reduktion um 50% (6, 12). Ein höherer Effekt wird durch den Langzyklus erzielt, wie in einigen Studien, darunter auch eine zum günstigen Blutungsprofil unter NuvaRing®, gezeigt wurde. Gute Daten zur Blutungsreduktion liegen vor allem für die Gestagenspirale (Mirena®) sowie jetzt neu für das orale Kontrazeptivum mit Estradiolvalerat und Dienogest (Qlaira®) vor.

Signifikante Blutungsreduktion mit Dienogest und Estradiolvalerat

Eine eben publizierte plazebokontrollierte Studie zur Blutungsreduktion durch das erste orale Kontrazeptivum mit Estradiolvalerat (14) zeigt eine Reduktion der Blutung um 67% (Placebo: 6,6%) sowie einen Anstieg von Hämoglobin, Hämatokrit und Ferritin. Die Befunde wurden anhand der Messung der Hygieneartikel objektiviert. 80% der Frauen zeigen eine subjektive Verbesserung (Placebo: 40%). Bereits im zweiten Behandlungszyklus war der mittlere Blutverlust auf normale Werte abgesunken (siehe Abbildung).

Diese günstigen Resultate führten zur Zulassung dieses Präparates zur Behandlung einer schweren uteri-



Markante Veränderung des durchschnittlichen Blutverlustes unter Estradiolvalerat / Dienogest (blaue Linie) und Placebo (rote Linie) bei schwerer uteriner Blutung (adaptiert nach 14).

nen Blutung bei Frauen ohne pathologischen Organbefund durch die Swissmedic (15).

Auch für junge Teenager kann die mehrmonatige Therapie mit Qlaira® eine sinnvolle Option sein, insbesondere, wenn ihre Mütter der klassischen Pille eher skeptisch gegenüberstehen. Das etwas kompliziertere Einnahmeschema wird in dieser Situation wohl keine Rolle spielen, insbesondere, wenn die Mütter mithelfen, an die tägliche Einnahme zu denken. Die Hormonspirale zeigt nach vorliegenden Daten die höchste Effizienz mit Reduktion des Blutverlustes um zirka 80%. Sie ist aber bei jungen Teenagern selten erste Wahl. ■



Dr. med. Ruth Draths
Leiterin Kinder- und Jugendgynäkologie
Neue Frauenklinik
Luzerner Kantonsspital (LUKS)
6000 Luzern 16
E-Mail: ruth.draths@ksl.ch

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Fraser IS: Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Hum Reprod.* 2007; 22(3): 635-43.
2. Deligeorgiou E et al: Menstrual disorders during adolescence. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006; 3 Suppl 1: 150-59.
3. Grover S.: Bleeding disorders and heavy menses in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 415-19.
4. Kulp J.: Screening for Coagulation Disorders in Adolescents with Abnormal Uterine Bleeding; *J. Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21(1): 27-30.
5. Chi C et al: Menorrhagia in adolescents with inherited bleeding disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010; 23(4): 215-22.
6. Farquhar C.: Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 (4): CD000154.
7. Lethaby A, Irvine G, Cameron I.: Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (1): CD001016.
8. Lethaby A, et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4): CD000400.
9. Lethaby AE, Cooke I, Rees M.: Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (4): CD002126.
10. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I.: Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (4): CD000249.
11. Bonnar J, Sheppard BL.: Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ* 1996; 313: 579/82.
12. Roy SN, Bhattacharya S.: Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia. *Drug Saf.* 2004; 27(2): 75-90.
13. Drife J.: Oral Contraceptives and heavy periods. *Editorials Obstet Gynecol.* 2011; 117(4): 773-74.
14. Jensen J et al: Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011; 117(4): 777-87.
15. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: Fachinformation Qlaira®, Stand April 2011.