

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen
Obstétrique / Gynécologie / Radiothérapie / Recherche / Conséquences



Editorial:
37 Jahre Geburtshilfe
Éditorial:
37 ans d'obstétrique

Non-Invasive Prenatal Testing

Bayer HealthCare-News:
Kleines Intrauterinsystem
auch für junge und nullipare Frauen
Actualités de Bayer HealthCare:
Un petit dispositif intra-utérin
qui convient aussi aux jeunes femmes
et aux nullipares



« Avec cette contraception, nous comptons désormais les années, pas les jours ! »

Le plus petit SIU du monde^{1,2}...

également adapté aux jeunes femmes !*



- jusqu'à 3 ans de contraception fiable¹
- insertion facile^{3,4}
- sans œstrogène et dose minimale¹

NOUVEAU

 **jaydess®**
LÉVONORGESTREL 13.5 MG

Références

1 Information professionnelle du Jaydess®, mise à jour juin 2013, Swissmedic (Institut suisse des produits thérapeutiques), www.swissmedicinfo.ch. **2** Information professionnelle du Mirena®, mise à jour juillet 2013, Swissmedic (Institut suisse des produits thérapeutiques), www.swissmedicinfo.ch. **3** Nelson A, et al. Two Low-Dose Levonorgestrel Intrauterine Contraceptive Systems. A randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2013;122(6):1205-1213. **4** Gemzell-Danielsson K, et al. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena®. *Fertility and Sterility*. 2012;3:616-622.

* Jaydess® a fait l'objet d'une étude (de phase III) menée auprès de 1'432 femmes âgées de 18 à 35 ans – 39% d'entre elles étaient nullipares³

Information professionnelle abrégée Jaydess®

Jaydess® : Système intra-utérin (SIU) diffuseur de progestatif contenant 13,5 mg de lévonorgestrel (LNG).
I : Contraception intra-utérine sur une période allant jusqu'à 3 ans. **P** : Insertion dans les 7 j suivant le début des règles. Remplacement du SIU à tout moment. Ne convient pas à la contraception postcoïtale. L'anneau en argent visible à l'échographie permet de le distinguer des autres SIU. **CI** : Anomalies de l'utérus ou du col ; MIP ; endométrite du post-partum ; cervicite ou vaginite ; avort. sept. <3 mois ; tumeurs progestérone-dépend. ; néoplasies malignes du corps ou du col de l'utérus ; saignements vaginaux d'étiologie inconnue ; traitement immunosuppresseur ; hépatopathie aiguë + tumeurs hépatiques ; grossesse ; hypersensibilité au LNG ou aux composants du SIU. **Pr** : Voir Importantes instructions de sécurité. **IA** : Le métabol. des progestatifs peut être accéléré par médicaments inducteurs d'enzymes, notamment enzymes du CYP450. En font partie p.ex. barbituriques, primidone, phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate, felbamate, griséofulvine, rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz, bosentan + préparations à base de millepertuis. Substances inhib. les enzymes métabolisant les méd. (p.ex. itraconazole, kétoconazole) peuvent augmenter la conc. sérique du LNG. L'influence de ces médicaments sur l'efficacité de Jaydess® n'est pas connue ; on estime cependant qu'elle n'est pas significative en raison des mécanismes d'action essentiellement locaux de Jaydess®. **Gross / All** : Gross CI ; utilisation possible pendant l'allaitement. **El** : Très fréquents : vulvovaginite, céphalées, douleurs abdo., acné / séborrhée, mod. des saignements y.c. règles moins ou plus abondantes, spottings, oligo- + aménorrhée (>50%), kystes ovariens ; fréquents : infect. de l'app. génital inf., humeur dépressive, migraine, nausées, alopecie, dysménorrhée, doule. dans la poitrine / sens. de malaise, expulsion du SIU, pertes vaginales. Autres El voir l'IP. **Liste B**. Mise à jour juin 2013. Pour plus d'informations, veuillez consulter l'IP sur www.swissmedicinfo.ch. Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. www.infoscontraception.ch ; www.jaydess.ch

Importantes instructions de sécurité sur Jaydess® :

Pr : Avant l'insertion, effectuer un examen général + gynécol. incluant palpation des seins + exclure toutes les CI. Effectuer un frottis du col + traitement d'infections doit être terminé. Exclure des pathologies de l'endomètre. Le positionnement correct du SIU est important pour assurer un effet optimal. L'insertion et le retrait du SIU peuvent occasionner des doule. et des saignements ou une réaction vasovagale, prudence chez épileptiques. Contrôle 1-3 mois après insertion + puis tous les ans ; Jaydess® n'offre aucune protection contre une inf. à VIH (SIDA) + autres maladies sexuell. transm. Enseigner à la pat. l'autocontrôle du positionnement du SIU. Risque accru de perforation chez les femmes qui allaitent. En cas de grossesse sous Jaydess®, le risque relatif d'une GEU augmente, en particulier chez pat. ayant antécédents de GEU, OP des trompes ou PID ; Information des pat. des symptômes (doule. intenses dans le bas ventre, notamment en rapport avec absence des règles ou apparition d'un saignement après aménorrhée). **Retrait immédiat de Jaydess® en cas de** : Survenue de CI ; première apparition / aggravation de céphalées de type migraineux ; migraine focale avec perte visuelle asymétr. ; troubles de la vue, de l'audition, de la parole ou autres troubles sensoriels + autres sympt. d'une ischémie cérébrale ; ictère ; néoplasies hormono-dépendantes ; augmentation importante de la pression artérielle ; pathologie artérielle sévère p.ex. AVC, infarctus du myocarde ; thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. Selon des données récentes, le risque de maladies TEV + TEA n'est vraisemblablement pas augmenté sous des préparations progestatives pures (telles que Jaydess®). En cas de thrombose, envisager le retrait du SIU + autres méthodes contraceptives appropriées non hormonales. Concernant symptômes / facteurs de risque, voir l'IP. L.CH.WHC.01.2014.0557-DE/FR/IT

P. Husslein

Editorial: 37 Jahre Geburtshilfe –
ein ganz unwissenschaftlicher persönlicher Rückblick..... Seite 4

Editorial: 37 ans d'obstétrique,
une rétrospective personnelle, sans aucune prétention scientifique Seite 10

M. Schmid

Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) – Screening auf fetale Aneuploidien durch
Analyse der zellfreien DNA im mütterlichen Blut..... Seite 16

RUBRIKEN**Bayer HealthCare-News/Actualités de Bayer HealthCare**

Langzeitverhütung: ein Benefit für viele Frauen..... Seite 21

Un petit dispositif intra-utérin qui convient aussi aux jeunes femmes et aux nullipares Seite 26

Hinweise für Autoren Seite 31

Titelbild: Kinga Chalubinski

IMPRESSUM: **Herausgeber:** o. Univ.-Prof. Dr. Peter Husslein und Univ.-Prof. DD. Johannes Huber
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
Redaktion: Univ.-Prof. Dr. Kinga Chalubinski, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Abteilung für Geburtshilfe
und Gynäkologie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
Medieninhaber, Produktion: Krause & Pachernegg GmbH,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10,
Homepage: www.kup.at/speculum
Herstellung: Demczuk Faidrucker Ges.m.b.H., A-3002 Purkersdorf, Wintergasse 52
Erscheinung: 4× jährlich
Abonnementwünsche und Adressenänderungen:
Schweiz: Bayer (Schweiz) AG, Bayer Schering Pharma, Woman's Healthcare, Grubenstrasse 6,
CH-8045 Zürich, Fax 044/465 83 99
Österreich: Krause & Pachernegg GmbH, A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, Fax 02231/61 258-10

Besonderer Hinweis: Namentlich gezeichnete Artikel, Leserbriefe, sonstige Beiträge und die darin enthaltenen Therapieangaben sind die wissenschaftliche und/oder persönliche Meinung des Verfassers und müssen daher nicht mit der Meinung der Redaktion übereinstimmen. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Druckwiedergabe wird sorgfältig geprüft, erfolgt jedoch ohne Gewähr. Nachdruck nur mit schriftlicher Genehmigung und Quellennachweis gestattet.
Für Angaben zur Anwendung von Arzneimitteln bzw. Einsatz von Geräten kann keine Gewähr übernommen werden. Der Leser muss diese Angaben in jedem Einzelfall anhand der Anwendungsrichtlinien und anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüfen.
Angaben lt. Pressegesetz § 25, Abs. 4: SPECULUM ist eine internationale medizinische Fachzeitschrift zur wissenschaftlichen Information und Weiterbildung von Gynäkologen und gynäkologisch interessierten Ärzten.

Editorial

37 Jahre Geburtshilfe – ein ganz unwissenschaftlicher persönlicher Rückblick

P. Husslein

Am 15. November 2013 haben wir im Rahmen eines wissenschaftlichen Austauschprogramms zwischen der Abteilung für Geburtshilfe und fetto-maternale Medizin der Medizinischen Universität Wien mit unseren Kooperationspartnern und der Charité Universitätsmedizin Berlin ein paar Highlights moderner Geburtshilfe bzw. Pränataldiagnostik präsentiert, u. a. die eindrucksvollen Ergebnisse bei der Behandlung Frühgeborener im Vergleich mit anderen Zentren der Welt (Oxford-Vermont-Datenbank; Abb. 1).

Diese hervorragenden Ergebnisse haben zu einer eindrucksvollen Regionalisierung der Geburtshilfe an der UFK Wien geführt: Im Jahr 2011 sind in Wien von den unter 1500 g schweren Kindern 71 % am AKH geboren worden.

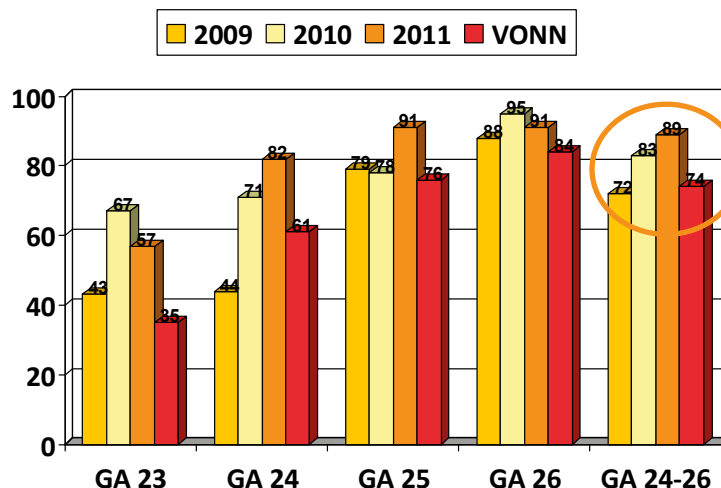
Präsentiert wurden auch die bis vor Kurzem unvorstellbaren Darstellungen der kindlichen Nervenbahnen im pränatalen Kernspin (Abb. 2) und *last*, aber wirklich

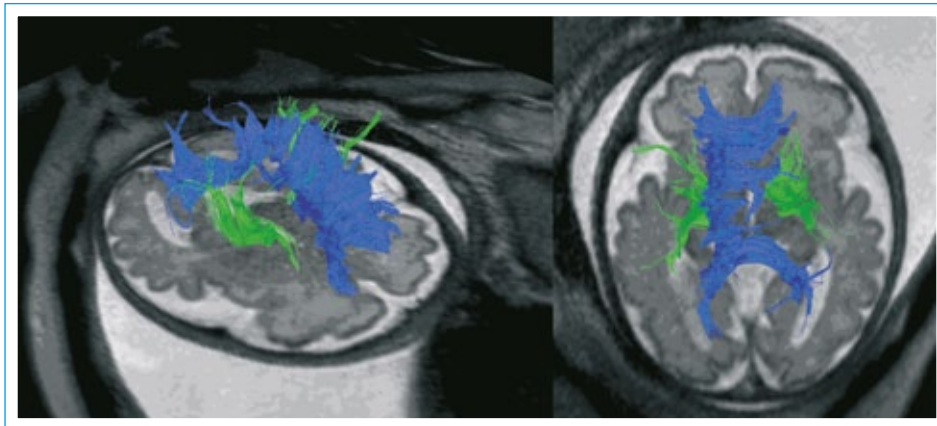
not least das Potenzial, in nächster Zukunft das gesamte kindliche Genom aus fragmentierten DNA-Zellen des Kindes im mütterlichen Blut zu sequenzieren (Abb. 3).

Die eindrucksvolle Qualität der geburts-hilflichen Betreuung im Jahr 2013/2014 hat mich dazu bewogen, über die Entwicklung der Geburtshilfe der vergangenen 37 Jahre nachzudenken; dabei war ich selbst erstaunt, wie unglaublich sich das Fach gewandelt hat, ja vor allem mit welchen aus heutiger Sicht z. T. geradezu grotesken Techniken, aber auch Konzepten man sich vor nicht allzu langer Zeit noch hoffnungsvoll beschäftigt hat.

Der Rückblick befasst sich bewusst vornehmlich mit Überlegungen, die heute verlassen sind, und erkennt naturgemäß nicht, dass in derselben Zeit Methoden entwickelt wurden, die sich durchgesetzt haben – sonst wäre es ja nicht möglich gewesen, das so hohe heutige Betreuungsniveau zu erreichen.

1. Überlebensrate je nach Gestationsalter (GA) 23–26 in den Jahren 2009–2011; Vergleich AKH/MedUniWien vs. Vermont/Oxford Network (VONN); Angaben in Prozent.





2. Blau: Corpus callosum. Grün: sensorische und motorische Bahnsysteme des fetalen Hirns in SSW 32 mittels Traktographie dargestellt. Quelle: Dr. Georg Kasprian und Univ.-Prof. Dr. Daniela Prayer, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Wien.



3. Paradigmenwechsel in der pränatalen Genetik. Quelle: Maximilian Schmid, UFK Wien, adaptiert nach Diana Bianci et al. 2013.

Wer aber glaubt, dass dieses kaum mehr überboten werden kann, sollte vorsichtig sein. Warum sollen gerade wir in einer Zeit leben, wo keine weitere Verbesserung möglich sein sollte? Bescheidenheit ist angesagt, in 37 Jahren wird irgendjemand anderer einen ähnlichen Artikel schreiben.

Methoden und Überlegungen, denen man heute nur mehr mit Verwunderung gegenüber treten kann

- **Bestimmung der Knochenkerne in Femur und Tibia mittels Röntgen, um die Reife/das Schwangerschaftsalter des Kindes zu bestimmen**

Um diese aus heutiger Sicht unverständliche Vorgangsweise einigermaßen nachvoll-

ziehen zu können, muss man sich vor Augen führen, dass erst durch die Einführung des Mutter-Kind-Passes im Jahr 1974 der Beginn einer systematischen Schwangerenbetreuung in Österreich eingeläutet wurde. Die Schwangeren mussten bei Einführung sogar über Jahre mit Geldprämien motiviert werden, die damals 4 Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen vorzunehmen. Daher wusste man oft sehr wenig über die Dauer der Schwangerschaft.

- **Überprüfung der Funktionsdiagnostik der Plazenta durch Injektion von radioaktiv markiertem Technetium**

Die Diagnostik und Therapie der Plazenta-insuffizienz hat in den 1980er-Jahren einen breiten Raum in der Schwangerenbetreuung eingenommen. Die Überlegung dieser Untersuchungstechnik war, dass, wenn nach Injektion von Technetium der Anstieg der Radioaktivität über der Plazenta

sehr steil ist, diese gut perfundiert ist, wenn er hingegen flach war, es ein Durchströmungsproblem gab. Ultraschall gab es damals kaum, Doppler-Durchströmungsmessungen noch gar nicht.

■ **Unterdruckbehandlung für Plazenta-insuffizienz**

Die Schwangeren sind in Apparate gesetzt worden, in denen ein sanfter Unterdruck angelegt wurde, in der – aus heutiger Sicht naiven – Vorstellung, dass damit das Blut in die Plazenta gesaugt werden kann.

■ **Solcoserylinfusionen zur Ernährungsverbesserung des Fötus**

„Rinderbouillon i.v.“

■ **Durchtrittsnarkose**

Eine echte Schmerzerleichterung unter der Geburt gab es nicht.

Um den Schmerz während der kurzen Phase des Durchtritts des Schädels – und der dabei nahezu immer verpflichtend geschnittenen Episiotomie – zu reduzieren, wurde die Gebärende just in dem Moment narkotisiert, in dem das Kind geboren wurde, wodurch sie um einen beträchtlichen Teil ihres Geburtserlebnisses geprellt wurde.

■ **Verpflichtende Episiotomie bei Erstgebärenden**

Aus der mechanistischen Vorstellung heraus, dass es besser ist, den Damm operativ zu erweitern und dann sorgfältig zu nähen, als einen Dammriss zu riskieren.

Die Episiotomie wurde grundsätzlich mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial genäht, sodass die Wöchnerinnen die unangenehme Einzelknopfnahntentfernung vor der Entlassung über sich ergehen lassen mussten.

■ **Muttermundsdiszision, anschließend Vakuum**

Um den Schädel tiefer zu holen, um schlussendlich einen Forceps durchführen zu können, was – das muss man der Korrektheit halber schon einräumen – nur von einer Minderheit von sehr mechanistisch eingestellten „Geburtshelfern“ propagiert bzw. durchgeführt wurde.

■ **Die Perinatalstatistik wurde von Kindern unter 1000 g „gereinigt“**

Weil die ja ohnehin keine Überlebenschance hatten.

■ **Anwesenheit von Kinderärzten bei der Geburt von Frühgeborenen**

Diese war – insbesondere bei sehr kleinen Frühgeborenen – nicht üblich bei uns, u. a. wegen der dislozierten Kinderklinik.

Nicht nur einmal ist es vorgekommen, dass ein sehr kleines Neugeborenes mit schwachen Lebenszeichen in den Eiskasten gelegt wurde und Stunden danach wegen vermehrter Vitalitätszeichen der Kinderarzt dann doch gerufen werden musste.

Der Großteil dieser Überlegungen entstammte der sehr technikgläubigen Haltung der 80er-Jahre des vergangenen Jahrhunderts.

Konzepte, die grundsätzlich u. U. Sinn gemacht hätten, sich aber klinisch nicht durchsetzen konnten

■ **Serielle (wöchentliche) HPL- und Östriolbestimmungen zur Identifikation der Plazentainsuffizienz**

Man ging davon aus, dass die Funktion der Plazenta, was die Sauerstoff- und Nährstoffübertragung anbelangt, auch durch ihre endokrine Funktion abgeschätzt werden konnte. Das Konzept ist nicht nur an seiner Ineffizienz, sondern auch an seinem enormen Aufwand gescheitert.

■ **Messung der L/S-Ratio aus dem Fruchtwasser zur Bestimmung der fetalen Lungenreife**

Um an Fruchtwasser zu gelangen, wurden eine Zeit lang nahezu alle Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit einer Amniozentese unterzogen, was vor allem in ungeübter Hand komplikationsträchtig war.

Die Methode hat sich verständlicherweise nicht durchgesetzt, aber unser Wissen über die Entwicklung der prä- und postpartalen Lungenfunktion wesentlich erweitert.

■ Amnioskopie

Mit einem spiegelähnlichen Instrument wurde in den Muttermund eingegangen, um die Farbe des Fruchtwassers zu beurteilen und gegebenenfalls beim Vorliegen von Mekonium einzuschreiten. Diese Methode wurde vor allem bei der Terminüberschreitung angewendet.

Böse Zungen haben schon damals argumentiert, „mit dieser Methode wartet man so lange, bis das Fruchtwasser endlich grün ist“.

■ Die programmierte Geburt

In der Früh beispielsweise um 7 h wurde die Fruchtblase eröffnet (weitgehend unabhängig vom Zervixscore), dann wurde zum Teil 24 Stunden gewartet und erst am nächsten Tag mit einer Syntocinoninfusion begonnen. Das hat dazu geführt, dass diejenigen Schwangeren, die nicht wehenbereit waren, gelegentlich nach 48 Stunden noch immer nicht entbunden waren, dann aber schon mit septischen Temperaturen im Kreißaal gelegen sind.

Damals wurde die Sectio noch in Vollnarkose und mit einer altmodischen Technik vorgenommen und war daher auch unabhängig von der Gefahr einer Infektion nach einer solchen „langen Latenzzeit“ nicht sonderlich attraktiv.

Konzepte, die sich schlussendlich in allerdings wesentlich verbesserter Form durchgesetzt haben

■ Ganz zu Beginn der Einführung des Ultraschalls gab es zwei Philosophien

- Den „Compoundscanner“ mit Standbildern wie beim Röntgen und
- den „Realtime-Ultraschall“, wie wir ihn heute kennen.

Die 2. Frauenklinik bevorzugte über ihren Pionier Prof. Kratochwil das Compoundbild, Prof. Reinold an der 1. Frauenklinik hat sich verstärkt der Entwicklung des Realtimes zugewandt.

Zu Beginn wurde der Ultraschall ausschließlich für Risikoschwangerschaften vorgesehen, bis es einmal zu einer – unerwarteten – Geburt von Zwillingen kam, die

während der ganzen Schwangerschaft trotz der Verfügbarkeit des Ultraschalls nie einer solchen Untersuchung unterzogen wurden.

■ Screening auf Down-Syndrom

Mit dem Aufkommen der Möglichkeit, die Chromosomen des Fötus aus den im Fruchtwasser schwimmenden abgeschilferten Amnionzellen zu bestimmen, konnte man – erstmals – ein vorgeburtliches Screening auf Down-Syndrom etablieren. In einem ersten Ansatz wurde allen Schwangeren > 35 eine solche Amniozentese angeboten.

Zu Beginn dieses Programms wurde im Rahmen eines Ultraschalls die Stelle der vorgesehenen Punktion mit einem Filzstift in der Ambulanz markiert, sodann ging die Schwangere in das zytogenetische Labor, wo dann „blind“ an der markierten Stelle eingestochen wurde. Erst im 2. Ansatz setzte sich der Gedanke durch, dass es sinnvoller ist, die zytogenetischen MTAs in den Ultraschall zu holen und die Punktion unter Ultraschallsicht durchzuführen.

Die zunächst als Alternative zur Amniozentese entwickelte Zottenbiopsie wurde zunächst transvaginal/transzervikal vorgenommen. Aufgrund der höheren Infektionsrate ist man davon aber relativ rasch abgekommen.

■ Der medizinisch indizierte Schwangerschaftsabbruch im 2. Trimenon

Dies war vor der Einführung der Prostaglandine ein großes medizinisches Problem. Die Instillation von hypertoner Kochsalzlösung war komplikationsträchtig, nicht sehr effektiv und vor allem sehr langwierig. Zur Erweichung der Zervix wurden „Laminaria“ (quellende, in die Zervix eingeführte Stifte) verwendet. Mit dem Aufkommen der Prostaglandine änderte sich das rasch. Die Instillation von 40 mg Prostaglandin F2 α – die weltweit mit zahlreichen Todesfällen vergesellschaftet war – war der richtige Gedanke, aber die falsche Applikationsform.

■ Die Einführung des CTG

Hat naturgemäß – aufgrund seiner hohen Rate falsch-positiver Befunde – zunächst vor allem zu einer eindrucksvollen Zunahme der sekundären Sectiofrequenz geführt. Erst langsam hat man die Herzfrequenzabfälle besser differenzieren können und auch

gelernt, dass es für die optimale Anwendung des CTG in speziellen Situationen einer Mikrobloodgasanalyse bedarf.

■ **Aufkommen der Betamimetika zur Tokolyse**

Man glaubte eine Zeit lang, durch Wehenhemmung das Problem der Frühgeburt lösen zu können. Viele geburtshilfliche Abteilungen haben eigene „Tokolysestationen“ eingerichtet, weil zwischen dem, was die Amerikaner so zutreffend als „false labour“ und „true labour“ bezeichnen, nicht unterschieden wurde. Zu Beginn war man sich auch der Gefährlichkeit der Betamimetika, insbesondere in hoher Dosierung, nicht bewusst. Es kam zu einer Serie höchst bedauerlicher mütterlicher Todesfälle durch Lungenödem.

Sehr (!) langsam hat sich das Konzept der – wirksamen – Notfall- und Akuttokolyse, der wirkungslosen und gefährlichen Langzeitokolyse und der lediglich wirkungslosen oralen Tokolyse voneinander abgegrenzt.

In dieser Zeit lernte man aber, dass vorzeitige Wehen tatsächlich für rund 48 Stunden aufgehalten werden können, was durch die gleichzeitige Vornahme der in dieser Zeit entwickelten Lungenreifstimulation zur Entstehung des Konzeptes der Regionalisierung der Geburtshilfe geführt hat, also dem Transfer von Risikoschwangeren an ein Perinatalzentrum.

Es dauerte aber dann noch rund 3 Jahrzehnte, bis sich – und das nicht überall – Oxytocinrezeptoranaloga als speziell für die Tokolyse entwickelte Medikamente langsam durchsetzten.

■ **Frequenz vaginal-operativer Geburtsbeendigungen**

Diese betrug auch in Österreich rund 10 % – zumeist mittels Forceps.

In heftigen wissenschaftlichen Diskussionen wurde darüber debattiert, ob man z. B. mit der Kiellandzange bessere Ergebnisse erzielen konnte als mit der „Wiener Schulzange“. Auch ob ein so genannter „Exzentergriff“ die Führung des Kopfes besser in die physiologische Geburtsrichtung bringen konnte, war Streitpunkt zahlreicher wissenschaftlicher Auseinandersetzungen.

Nur langsam setzte sich die Vakuumentbindung durch, die heute fast überall die alleinige Methode vaginaler Geburtsbeendigungen darstellt.

■ **Sectio in Vollnarkose**

Solange die Sectio in Vollnarkose vorgenommen werden musste, war naturgemäß das Narkoserisiko höher, die Frau ist um ihr Geburtserlebnis gebracht worden und sowohl die Rekonvaleszenz der Mutter als auch die Erholungsphase des Kindes waren beeinträchtigt.

■ **Väter wurden grundsätzlich nicht zur Geburt zugelassen**

Aus hygienischen Gründen.

Kinder waren im Wochenbett weitgehend nicht bei ihren Müttern, in der Besuchszeit konnten sich die Familien außen am Kinderzimmer aufstellen und die Kinder wurden, auf der gegenüberliegenden Seite der Scheibe in Wickelpolster gesteckt, „vorgeführt“.

■ **Klinische Studien**

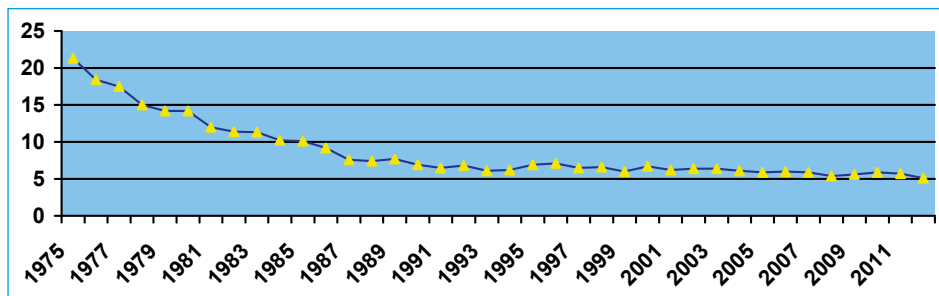
Wurden – selbstverständlich aus damaliger Sicht – ohne Ethikkommissionsgenehmigung durchgeführt. Die Patientinnen wurden auch nicht über die Tatsache informiert, dass an ihnen „ein Experiment“ vorgenommen wurde.

Aufklärung und die Unterschrift einer Einverständniserklärung waren Konzepte, die in den 80er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts nicht existiert haben. Ein Oberarzt der damaligen 1. Frauenklinik hatte eines Tages einen aus seiner Sicht überwältigenden Gedanken: „Man könnte doch den Patientinnen bei ihrer Entlassung sagen, welche Organe man ihnen entfernt hat“.

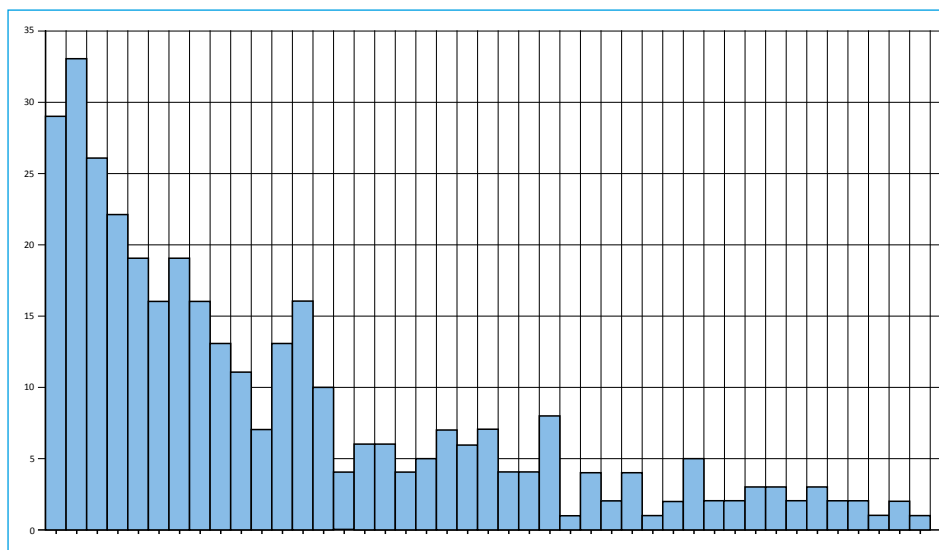
Ausblick

Schaut man sich die Entwicklung der wichtigsten Kennzahlen „Mütterliche Mortalität“ und „Perinatale Mortalität“ im Verlauf dieser 37 Jahre an, dann hat man den Eindruck, dass tatsächlich eine weitere Steigerung kaum vorstellbar ist (Abb. 4, 5).

Da darf man aber nicht übersehen, dass diese beiden Ziffern letztlich recht grobe



4. Perinatale Mortalität in Österreich in %. Quelle: Statistik Austria 2014.



5. Mütterliche Mortalität in Österreich 1970–2012 (Anzahl der Fälle). Quelle: Statistik Austria 2014.

Qualitätsparameter darstellen und z. B. hinter jedem mütterlichen Todesfall eine Vielzahl von Patientinnen mit schwerer Morbidität bzw. zahlreiche „near misses“ stehen, die naturgemäß einer weiteren Reduktion bedürfen. Auch die perinatale Mortalität stellt nicht mehr den Parameter dar, der die Qualität der Geburtshilfe adäquat widerspiegelt. Lebendgeborene sterben einfach nicht mehr innerhalb der ersten 7 Tage, auch weil die Neonatologie so viel besser geworden ist.

Auch ist es gerade in der Geburtshilfe evident, dass es nicht nur um „rein medizinische Aspekte“ in der Betreuung geht.

Respekt vor der Autonomie der Schwangeren und – ich sage es ganz bewusst – „Lifestyleüberlegungen“ spielen heute eine vor 37 Jahren noch völlig unvorstellbare Rolle.

Wenn wir einmal zeitgemäße Qualitätsparameter (medizinische und „paramedizinische“) verwenden, gibt es auch für die nächsten 37 Jahre noch beträchtliches Verbesserungspotenzial.

o. Univ.-Prof. Dr. Peter Husslein
Vorstand der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien

Éditorial

37 ans d'obstétrique, une rétrospective personnelle, sans aucune prétention scientifique

P. Husslein

Dans le cadre d'un programme d'échange scientifique – entre, d'une part, le service d'obstétrique et de médecine fœto-maternelle de l'université de médecine de Vienne et nos partenaires et, d'autre part, l'université de médecine de la Charité à Berlin –, nous avons présenté, le 15 novembre 2013, quelques points forts du domaine de l'obstétrique et du diagnostic prénatal modernes, notamment les résultats impressionnants obtenus dans le traitement des prématurés par rapport à d'autres centres dans le monde (banque de données Oxford-Vermont; fig. 1).

Ces résultats exceptionnels ont mené à une régionalisation notable de l'obstétrique à la clinique gynécologique universitaire de Vienne (UFK): en 2011, 71 % des nourrissons de moins de 1500 g nés à Vienne l'ont été à l'hôpital général de la ville (AKH).

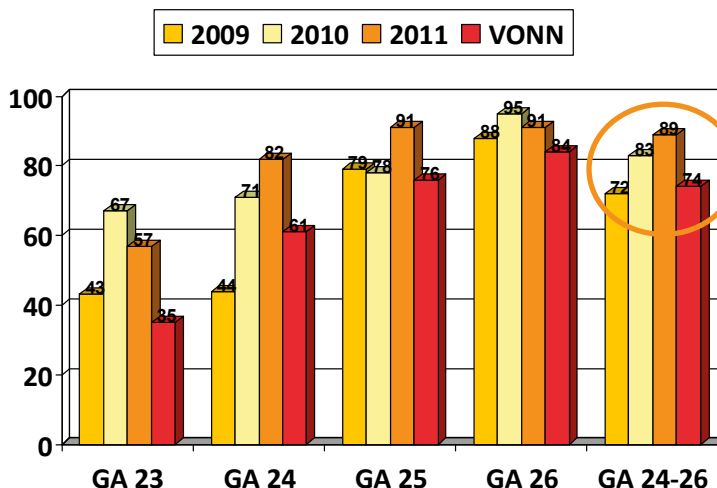
Cet échange a également été l'occasion de présenter des images, inimaginables il y a

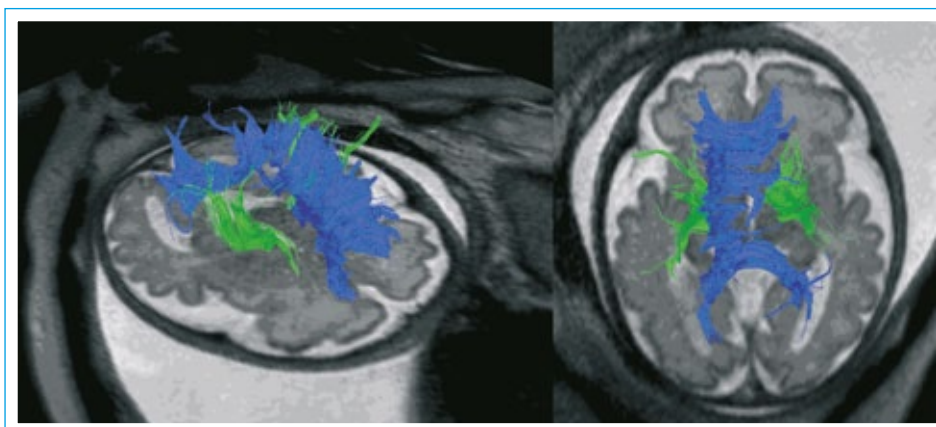
peu de temps encore, des voies nerveuses du fœtus grâce à l'IRM prénatale (fig. 2), mais aussi (et surtout) les possibilités qu'offrira, dans un prochain avenir, le séquençage du génome complet de l'enfant à partir de ses cellules d'ADN fragmentées, présentes dans le sang maternel (fig. 3).

La très grande qualité du suivi obstétrique, tel qu'il est pratiqué en 2013/2014, m'a incité à réfléchir sur l'évolution que notre discipline a connue au cours des 37 dernières années. Je n'ai pas manqué d'être étonné des incroyables mutations qu'elle a subies, et plus encore de certaines techniques et approches, grotesques pour certaines d'un point de vue actuel, et que l'on envisageait avec bon espoir il n'y a pas si longtemps encore.

Cette rétrospective, volontairement consacrée avant tout à des approches abandonnées aujourd'hui, ne remet en aucun cas en question des méthodes qui ont vu le jour parallèlement et qui se sont imposées. Sans

1. Taux de survie en fonction de l'âge de gestation (GA) 23 à 26 dans les années 2009–2011; comparaison AKH/Univ. méd. Vienne vs. Vermont/Oxford Network (VONN); indications en %.





2. Bleu: corps calleux. Vert: systèmes de voies sensorielles et motrices du cerveau du fœtus à la semaine de grossesse 32; représentation par tractographie. Source: Dr Georg Kasprian et Dr Daniela Prayer, professeur d'université, CHU de radiologie et médecine nucléaire, Vienne.



3. Changement de paradigme en génétique prénatale. Source: Maximilian Schmid, UFK Vienne, adapté d'après Diana Bianci et al. 2013.

ces méthodes nous n'aurions jamais atteint le niveau élevé de suivi actuel.

J'engage à la prudence toute personne qui pense qu'il est impossible de faire mieux dans ce domaine. Pourquoi, en effet, vivrions-nous à une époque où aucune amélioration ne serait possible? La modestie est de mise; dans 37 ans, quelqu'un d'autre écrira un article similaire.

Méthodes et approches considérées aujourd'hui avec stupéfaction

- **Détermination du noyau d'ossification du fémur et du tibia par radiologie afin d'établir le degré de maturité/l'âge du fœtus**

Pour parvenir à comprendre quelque peu cette démarche, incompréhensible d'un

point de vue actuel, il faut se rappeler que la mise en place du passeport mère-enfant en 1974 a constitué la première mesure de suivi de grossesse systématique en Autriche. Pendant des années après son introduction, il a même fallu - à l'aide de primes financières - inciter les mères à effectuer les quatre examens prévus. A cette époque, on n'en savait que très peu sur la durée de la grossesse.

- **Contrôle de la fonction placentaire par l'injection de technétium radiomarqué**

Dans les années 1980, le diagnostic et le traitement de l'insuffisance placentaire ont pris une place importante dans le suivi des grossesses. Le principe de cette technique d'exploration consistait à observer l'augmentation de la radioactivité à travers le placenta après une injection de technétium. Si elle était très rapide, cela signifiait qu'il était bien alimenté. Si elle était lente, en revanche, c'est qu'il devait y avoir un problème de circulation. A l'époque, l'échographie était rare-

ment pratiquée, quant au Doppler de la circulation, il n'existait même pas.

■ **Traitement de l'insuffisance placentaire par dépression**

On plaçait les femmes enceintes dans des appareils dans lesquels régnait une pression légèrement négative, pensant – ce qui paraît aujourd'hui naïf – que le sang pourrait ainsi être aspiré dans le placenta.

■ **Perfusions de Solcoseryl pour améliorer l'alimentation du fœtus**

«Autrement dit, du bouillon de bœuf en i.v.»

■ **Anesthésie au moment du passage de la tête de l'enfant**

Il n'existait pas de véritable moyen de soulager la douleur durant l'accouchement.

Afin de la réduire durant la courte phase du passage du crâne de l'enfant – l'épisiotomie était alors pratiquée de façon quasi-systématique –, on anesthésiait la parturiente juste au moment de la naissance, la privant ainsi d'un moment important.

■ **Episiotomie systématique chez les primipares**

Cette démarche reposait sur l'idée qu'il est préférable d'élargir le périnée par chirurgie puis de le recoudre soigneusement que de risquer sa déchirure.

L'épisiotomie, suturée à l'aide de matériaux non résorbables, obligeait les accouchées à subir la désagréable opération d'élimination des nœuds avant de quitter le centre hospitalier.

■ **Discision du col de l'utérus, suivie de l'application de vide**

Il s'agissait d'aller chercher le crâne plus en profondeur afin d'introduire le forceps. Cette méthode, rappelons-le, n'était prônée et employée que par une minorité d'obstétriciens dont l'approche était très mécanique.

■ **Les statistiques périnatales étaient «épurées» des données concernant les enfants de moins de 1000 g**

Puisqu'ils n'avaient de toute façon aucune chance de survie.

■ **Présence de pédiatres lors de la naissance de prématurés**

En particulier en cas de naissance de prématurés de très petite taille, la présence d'un pédiatre n'était pas habituelle chez nous, ce qui tient notamment au fait que la clinique pédiatrique avait déménagé.

Il est arrivé plus d'une fois qu'un très petit prématuré présentant des signes vitaux faibles soit mis au réfrigérateur, puis qu'il faille faire venir un pédiatre par la suite parce que ses signes vitaux augmentaient.

La majorité de ces approches s'explique par le fait que, dans les années 1980, on croyait fermement à la supériorité de la technique.

Démarches qui auraient pu être intéressantes, mais qui n'ont jamais pu s'imposer

■ **Dosage en série (hebdomadaire) des taux d'HPL et d'œstriol afin de détecter une insuffisance placentaire**

Cette méthode reposait sur l'hypothèse que la fonction placentaire, en termes d'apport en oxygène et en éléments nutritifs, pouvait être estimée sur la base de sa fonction endocrine. Sa mise en place a échoué non seulement du fait de son inefficacité, mais aussi de l'ampleur des efforts qu'elle demandait.

■ **Mesure du rapport L/S dans le liquide amniotique pour évaluer la maturation pulmonaire fœtale**

Pendant un certain temps, pour accéder au liquide amniotique, la quasi-totalité des femmes enceintes développant des contractions prématurées subissaient une amniocentèse. Particulièrement lorsqu'elle était pratiquée par une personne manquant d'habitude, cette intervention pouvait entraîner des complications.

On comprendra que cette méthode ne se soit pas imposée. Elle a toutefois considérablement accru nos connaissances sur le développement prénatal et postnatal de la fonction pulmonaire.

■ Amnioscopie

L'amnioscopie consistait à introduire un instrument optique dans le col utérin en vue d'évaluer la couleur du liquide amniotique et d'intervenir en présence de méconium. Cet examen était surtout utilisé en cas de dépassement du terme de la grossesse.

A l'époque, les mauvaises langues argumentaient qu'avec cette méthode, «on attendait que le liquide amniotique soit enfin vert».

■ Naissance programmée

Le matin, vers 7 h 00 par exemple, on ouvrait la poche des eaux (sans tenir véritablement compte de l'état de dilatation du col de l'utérus), puis on attendait parfois 24 heures avant de commencer à administrer une perfusion de Syntocinon. Il n'était pas rare que les femmes enceintes qui n'étaient pas encore prêtes à accoucher se retrouvent 48 heures plus tard dans la salle d'accouchement avec une fièvre septique.

La césarienne, encore effectuée sous anesthésie générale à l'aide d'une méthode démodée à cette époque, n'était guère attrayante, à plus forte raison dans le contexte des risques d'infection après une si «longue période de latence».

Méthodes qui ont fini par s'imposer, mais dans une forme nettement améliorée

■ Tout au début de l'introduction de l'échographie, il existait deux philosophies

- Le «scanner à ultrasons» (compound scanner) à images fixes comme en radiologie et
- l'échographie en temps réel telle que nous la connaissons aujourd'hui.

La 2^{ème} clinique gynécologique et son pionnier, le professeur Kratochwil, privilégiaient la première méthode. Le professeur Reinold, de la 1^{ère} clinique gynécologique, lui préférait la méthode en temps réel.

Au début, l'échographie était prévue exclusivement pour les grossesses à risque jusqu'à ce que, un jour, une femme ac-

couche inopinément de jumeaux, sans avoir jamais subi cet examen malgré la disponibilité de l'équipement.

■ Recherche de la trisomie 21

A partir du moment où il a été possible de déterminer les chromosomes du fœtus sur la base des cellules amniotiques présentes dans le liquide amniotique, on a pu, pour la première fois, mettre en place un dépistage prénatal de la trisomie 21. Au départ, toutes les femmes enceintes de plus de 35 ans se sont vu proposer une amniocentèse.

Pour cela, on marquait à l'aide d'un feutre le point prévu pour la ponction dans le cadre d'une échographie réalisée en ambulatoire. La femme se rendait ensuite au laboratoire cytogénétique où l'on effectuait la ponction «en aveugle» à l'endroit marqué. Ce n'est que plus tard que l'idée s'imposa qu'il serait plus logique de faire venir les assistants médicaux chargés des procédures cytogénétiques et d'effectuer la ponction durant l'échographie.

L'autre solution consistait à effectuer une choriocentèse qui était réalisée à l'origine par voie transvaginale/transcervicale. Cette méthode a été relativement vite abandonnée du fait du taux élevé d'infections qu'elle entraînait.

■ Interruption de grossesse sur indication médicale au second trimestre

Avant l'introduction de la prostaglandine, elle posait un important problème sur le plan médical. L'instillation de solution saline hypertonique s'accompagnait de complications, elle n'était guère efficace et surtout, prenait beaucoup de temps. Pour amollir le col utérin, on recourait à des «laminaires», des tiges qui, une fois introduites, se mettaient à gonfler. Cette situation a rapidement changé avec l'arrivée de la prostaglandine. L'instillation de 40 mg de prostaglandine F2 α , qui a donné lieu à de nombreux décès dans le monde entier, était une bonne idée, mais son application n'était pas la bonne.

■ Introduction de la cardiotocographie

Du fait du taux élevé de faux positifs qui la caractérise, la cardiotocographie a d'abord entraîné une multiplication des césariennes. Il a fallu un certain temps pour apprendre à mieux différencier les baisses de fréquence

cardiaque et pour comprendre qu'un usage optimal de la cardiotocographie nécessitait une analyse des gaz sanguins dans certaines situations particulières.

■ Utilisation de bêtamimétiques pour la tocolyse

On a longtemps cru pouvoir résoudre le problème des naissances prématurées en prévenant les contractions. Un grand nombre de services obstétriques ont ouvert leur propre «station de tocolyse» parce que l'on ne faisait alors pas la différence entre ce que les Américains appellent très justement «false labour» et «true labour». Au départ, on n'avait pas conscience non plus du danger que présentaient les bêtamimétiques, en particulier à forte dose. Une série de décès maternels extrêmement regrettables se produisirent suite à des œdèmes pulmonaires.

Ce n'est que très (!) lentement que l'on a appris à distinguer la tocolyse d'urgence efficace, la tocolyse de longue durée inefficace et dangereuse, et la tocolyse orale sans aucune efficacité.

Au cours de cette période, on a néanmoins appris que les contractions prématurées pouvaient effectivement être retardées d'environ 48 heures. Avec la mise en place simultanée de la stimulation de la maturation pulmonaire développée à cette époque, cela a conduit à la naissance du concept de régionalisation de l'obstétrique, autrement dit au transfert des femmes présentant une grossesse à risque dans un centre périnatal.

Il a toutefois fallu une trentaine d'années encore pour que s'imposent finalement les antagonistes des récepteurs de l'ocytocine, médicaments spécifiquement conçus pour la tocolyse, et encore, cela n'a-t-il pas été le cas partout.

■ Fréquence des extractions instrumentales vaginales

Elle était d'environ 10% en Autriche aussi, le plus souvent au moyen de forceps.

Lors de débats scientifiques houleux, les tenants du «forceps de Kielland» s'affrontaient avec ceux de la «pince d'accouchement viennoise». De même, la question de savoir si «l'application d'un mouvement excentrique» permettait de mieux guider la

tête dans le sens physiologique de la naissance était source de discorde.

Ce n'est que lentement que s'est imposé l'accouchement par ventouse, aujourd'hui presque partout la seule méthode d'extraction instrumentale par voie vaginale.

■ Césarienne sous anesthésie générale

Tant que les césariennes ont été effectuées sous anesthésie générale, le risque lié à celles-ci était par nature plus élevé, la femme était privée du moment de la naissance et sa convalescence comme la phase de récupération de l'enfant étaient plus difficiles.

■ Les pères ne pouvaient pas assister à la naissance

Pour des raisons d'hygiène.

Après l'accouchement, les nourrissons n'étaient généralement pas laissés avec leur mère. Aux heures de visites, les familles pouvaient se tenir devant la pouponnière où les enfants étaient «présentés» de l'autre côté de la vitre, enveloppés dans un nid d'ange.

■ Études cliniques

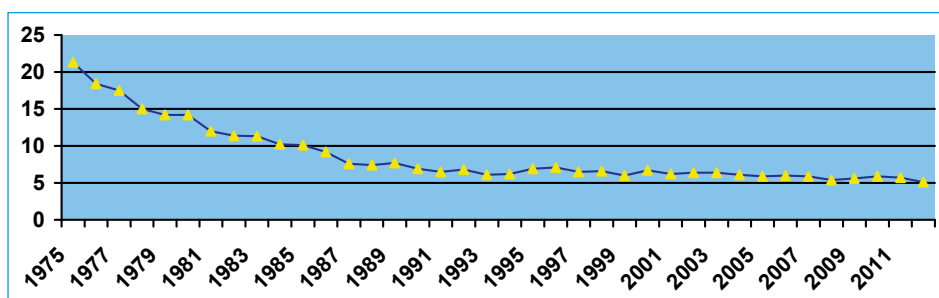
Elles étaient menées, bien entendu, sans l'autorisation d'une commission d'éthique. Les patientes n'étaient pas informées non plus qu'elles prenaient part à une étude expérimentale.

Dans les années 1980, le concept de consentement éclairé et signé n'existait pas. Un chef de clinique de la première clinique gynécologique eut un jour une idée qu'il jugea extraordinaire: «On pourrait informer les patientes quittant le centre hospitalier des organes qu'on leur avait retirés».

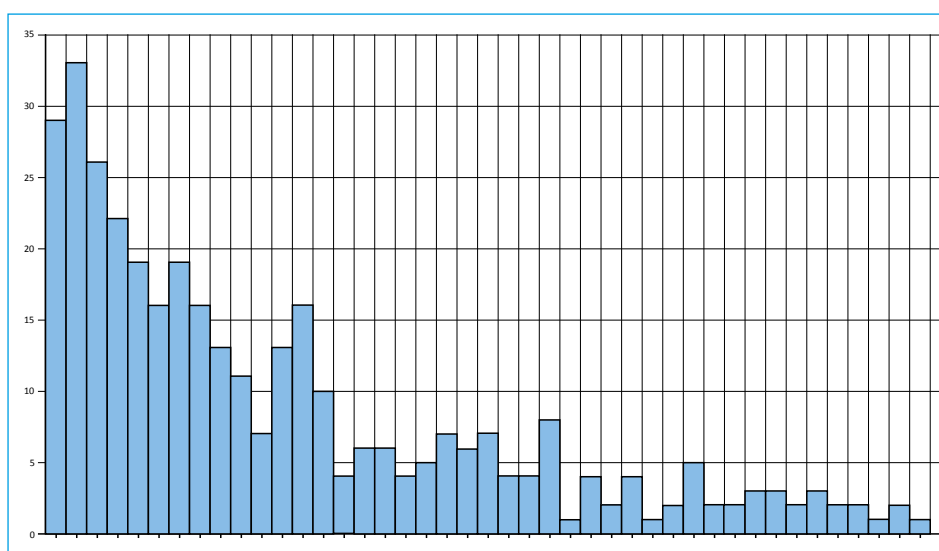
Perspectives

L'évolution des principaux indicateurs que sont la mortalité maternelle et la mortalité périnatale durant ces 37 années pourrait effectivement laisser penser qu'une nouvelle amélioration n'est guère possible (fig. 4, 5).

Il ne faut pas oublier toutefois que ces deux chiffres ne sont finalement que des paramètres de qualité très généraux et que, derrière chaque décès maternel, se cache un grand nombre de patientes souffrant de



4. Mortalité périnatale en Autriche en ‰. Source: Statistisches Austria 2014.



5. Mortalité maternelle en Autriche 1970–2012 (nombre de cas). Source: Statistisches Austria 2014.

graves problèmes de santé et de «quasi-accidents» qui doit dans tous les cas reculer. De même, la mortalité périnatale n'est plus le paramètre qui reflète de manière adéquate la qualité de l'obstétrique. Les nouveaux-nés vivants ne meurent tout simplement plus au cours des sept premiers jours du fait notamment que la néonatalogie a considérablement progressé.

Dans le domaine de l'obstétrique également, il est évident que le suivi n'est pas «purement médical».

Le respect de l'autonomie des femmes enceintes et, je le dis en toute connaissance de cause, les considérations liées au mode de vie actuel jouent aujourd'hui un rôle qui était impensable il y a 37 ans.

Sur la base des paramètres de qualité plus actuels (médicaux et «paramédicaux»), il existe un potentiel d'amélioration considérable pour les 37 prochaines années.

Dr Peter Husslein, professeur d'université
Direction de la clinique gynécologique universitaire
de Vienne

Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) – Screening auf fetale Aneuploidien durch Analyse der zellfreien DNA im mütterlichen Blut

M. Schmid

Hintergrund

Voraussetzung für eine pränatale genetische Diagnostik war bis dato die Gewinnung von fetalen Zellen oder Plazentagewebe durch einen invasiven Eingriff. Das Eingriffsrisiko für den Fetus wird dabei gewöhnlich für Amniozentesen und Chorionzottenbiopsien mit 1:100–1:200 angegeben. Der Traum von einer nichtinvasiven pränatalen genetischen Diagnostik ohne Risiko für das ungeborene Kind existiert daher schon lange. Es ist auch schon länger bekannt, dass fetale Zellen im mütterlichen Blutkreislauf vorhanden sind. Diese sind jedoch dadurch, dass sie nur in sehr geringen Mengen vorkommen (ca. 1 Zelle/ml maternales Blut) und über die Schwangerschaft hinaus im mütterlichen Blut persistieren können, derzeit keine verlässliche Quelle von fetalem Material für eine nichtinvasive pränatale genetische Diagnostik. Erst die Entdeckung von zellfreier fetaler DNA im mütterlichen Blut durch Dennis Lo 1997 ermöglichte die Entwicklung in der klinischen Routine anwendbarer, nichtinvasiver pränataler genetischer Tests. Sie ist im Vergleich zu den fetalen Zellen in größeren Mengen im mütterlichen Kreislauf vorhanden und ausschließlich Produkt der aktuellen Schwangerschaft.

Zellfreie DNA im mütterlichen Blut

Sowohl die Mutter als auch der Fetus produzieren zellfreie DNA. Derzeit wird angenommen, dass die primäre Quelle der zellfreien fetalen DNA im mütterlichen Blut die Plazenta ist. Sie wird durch Apoptose

von Plazentazellen, aber auch (in geringem Ausmaß) von fetalen Erythroblasten freigesetzt. Beginnend mit ca. 4 Wochen *post conceptionem* steigt die fetale Fraktion mit zunehmendem Gestationsalter. Der Anteil der zellfreien fetalen DNA (i. e. die fetale Fraktion) beträgt typischerweise 10–15 % der gesamten zellfreien DNA im mütterlichen Blut. Neben dem Gestationsalter ist vor allem das maternale Gewicht für die fetale Fraktion entscheidend. Dies ist klinisch relevant, da die fetale Fraktion die Sensitivität und Spezifität von auf der Analyse von zellfreier fetaler DNA basierenden Tests signifikant beeinflusst.

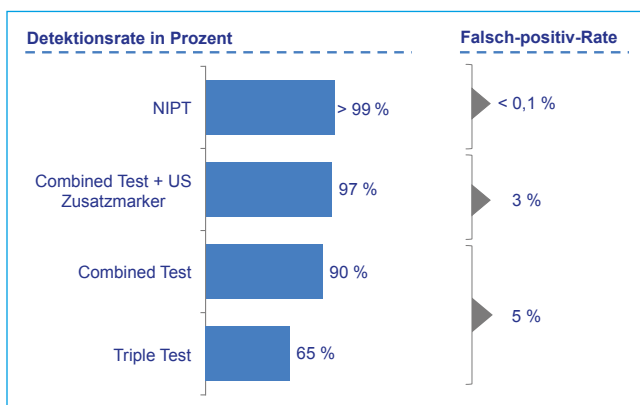
Screening auf Aneuploidien durch Analyse der zellfreien DNA im mütterlichen Blut

Das Ersttrimester-Screening mittels Messung der fetalen Nackentransparenz und Bestimmung der Konzentrationen von freiem beta-hCG und PAPP-A („Combined Test“ [CT]) ist derzeit die Standardmethode beim Screening auf fetale Trisomie-21, Trisomie-18 und Trisomie-13. Werden dabei auch noch sonographische Zusatzmarker für Aneuploidie (Darstellbarkeit des Nasenbeins, Blutfluss im Ductus venosus und über der Trikuspidalklappe) berücksichtigt, können mit diesem Verfahren maximal 97 % der Fälle von Trisomie-21 bei einer Falsch-positiv-Rate von mindestens 3 % erkannt werden. Basierend auf dem Einsatz von Next-Generation-Sequencing-Technologien ist es erstmals 2008 gelungen, durch Analyse der zellfreien DNA im mütterlichen Blut ein neues Aneuploidie-Screening-Verfahren mit höherer Sensitivität und niedrigeren Falsch-po-

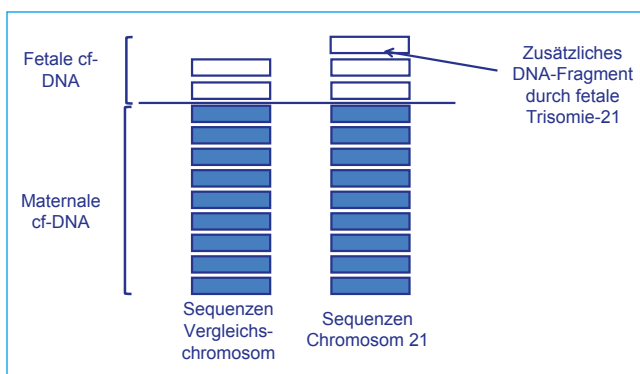
sitiv-Raten zu entwickeln (Abb. 1). Obwohl man diese Verfahren anfänglich als „non-invasive prenatal diagnosis“ (NIPD) bezeichnet hat, stellte sich rasch heraus, dass es sich weiterhin um ein Screening-Verfahren und nicht um einen diagnostischen Test handelt. Deshalb spricht man derzeit von „non-invasive prenatal testing“ (NIPT) oder „zellfreien DNA- (cfDNA) Tests“. Seit den ersten „Proof of concept“-Studien 2008 haben mehrere Firmen kommerzielle cfDNA-Tests entwickelt und zur Marktreife gebracht.

Die meisten kommerziellen cfDNA-Tests (z. B. Praenatest®) basieren auf dem Prinzip des „massively parallel shotgun sequencing“ (MPSS). Hierbei wird ungerichtet die gesamte zellfreie DNA im mütterlichen Blut vervielfältigt und anschließend der relative Anteil der Menge an DNA-Fragmenten einzelner Chromosomen (z. B. Chromosom 21) bestimmt. Da bei der Trisomie-21 ein zusätzliches Chromosom 21 im Fetus vorhanden ist, sind (verglichen mit einem oder mehreren Vergleichschromosomen bzw. einem historischen Kollektiv an Schwangerschaften mit sicher euploiden Feten) relativ gesehen mehr Fragmen-

te vom Chromosom 21 im Blut der Mutter nachweisbar (Abb. 2). Dieser Zugewinn kann für verschiedene Chromosomen berechnet und z. B. mithilfe eines Z-Scores eine Aussage über das Vorliegen einer Aneuploidie gemacht werden. Bei zielgerichteten („targeted sequencing“) Methoden (i. e. Harmony™-Test) wird durch selektive Sequenzierung nichtpolymorpher DNA-Abschnitte (der für die Analyse relevanten Chromosomen) der Sequenzierungsaufwand wesentlich verringert und gleichzeitig eine höhere Sequenzierungstiefe bei den untersuchten Chromosomen erreicht. Bei einem weiteren zielgerichteten Verfahren (i. e. Panorama™-Test), das im Unterschied zu den anderen Verfahren nicht auf dem Zählen von zellfreien DNA-Fragmenten beruht, werden ca. 11.000 „single nucleotide polymorphisms“ (SNPs) der untersuchungsrelevanten Chromosomen analysiert. Unter Berücksichtigung der Position der SNPs auf den Chromosomen und der Möglichkeit, dass eine Rekombination stattgefunden hat, wird eine Wahrscheinlichkeit berechnet, dass der Fetus entweder normal, aneuploid oder triploid ist.



1. Performance verschiedener Screening-Methoden für Trisomie-21.

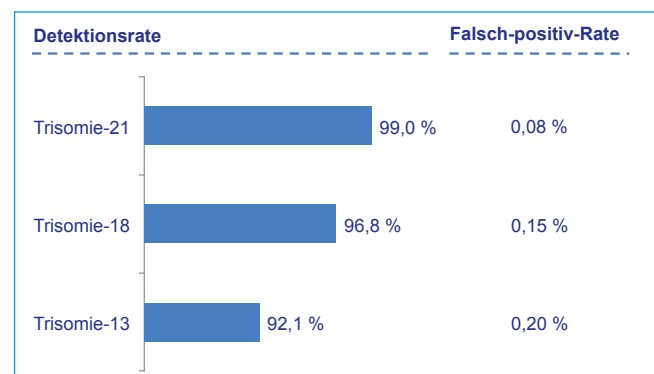


2. Aneuploidie-Screening mittels zellfreier DNA.

Vorteile von zellfreien DNA-Tests

Eine Reihe von Validierungsstudien hat eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität für Trisomie-21, Trisomie-18 und Trisomie-13 gezeigt. Fasst man, unabhängig von der Methode, alle bisher publizierten Studie zusammen, ergeben sich folgende Leistungsdaten ([Gil MM et al. 2014]; Abb. 3):

- Trisomie-21: Detektionsrate 99,0 %; Falsch-positiv-Rate 0,08 %
- Trisomie-18: Detektionsrate 96,8 %; Falsch-positiv-Rate 0,15 %
- Trisomie-13: Detektionsrate 92,1 %; Falsch-positiv-Rate 0,20 %



3. Performance von NIPT.

Tabelle 1: Performance verschiedener Screening-Methoden für Trisomie-21.

Screening-Methode	100.000 Schwangerschaften*				
	Trisomie 21 (n = 200)		Normal (n = 99.800)		
	Detektionsrate	Erkannt	Falsch-positiv	Anzahl der Schwangerschaften	Spontanabort (Fehlgeburt)**
Maternales Alter	30 %	60	5 %	4990	25
Triple-Test SSW 16	65 %	130	5 %	4990	25
Combined Test SSW 12	90 %	180	5 %	4990	25
Combined Test Plus SSW 12	97 %	194	3 %	2994	15
NIPT	> 99 %	> 199	< 0,1 %	< 100	< 1

* Annahme: Prävalenz Trisomie = 1:500
 ** Fehlgeburtrisiko nach invasiver Pränataldiagnostik 0,5 % = 1:200

Die niedrige Falsch-positiv-Rate der cfDNA-Tests ist jedenfalls die entscheidende Verbesserung gegenüber dem CT. Die Rate an unnötigen invasiven Eingriffen und mit ihnen assoziierten Aborten kann dramatisch verringert werden (Tab. 1).

Ein weiterer Vorteil ist die frühe Durchführbarkeit des Tests. Die meisten kommerziell erhältlichen Tests sind ab Schwangerschaftswoche (SSW) 10+0 (Scheitel-Steiß-Länge [SSL] 32 mm) anwendbar. Führt man den Test früher durch, besteht die Gefahr, dass die fetale Fraktion für eine verlässliche Analyse zu gering ist. Eine fetale Fraktion von > 4 % ist Voraussetzung für ein verlässliches Ergebnis. Die Angabe der fetalen Fraktion auf dem Befund ist daher wesentliche Voraussetzung für einen verlässlichen cfDNA-Test. Nicht nur in der frühen Schwangerschaft, sondern auch bei adipösen Patientinnen ist die fetale Fraktion zu beachten. Bei übergewichtigen Patientinnen liegt die fetale Fraktion selbst bei einem Gestationsalter > 10+0 häufiger < 4 %.

CfDNA-Tests können auch nach dem ersten Trimenon noch zum Screening auf fetale Aneuploidien eingesetzt werden. Dies ist vor allem bei Patientinnen ein Vorteil, die das Zeitfenster für den CT (i. e. SSW 13+6 oder SSL > 84 mm) verpasst haben. Bis dato wurde in Österreich, wenn eine invasive Abklärung nicht gewünscht wurde, in so einem Fall vor allem ein Triple-Test angeboten. Dieser hat jedoch bei einer Falsch-positiv-Rate von 5 % eine maximale Detektionsrate für Trisomie-21 von nur 65 %. In der klinischen Praxis ist zu beachten, dass es bei fortgeschrittenem Gestationsalter im-

mer schwieriger wird, aus einem auffälligen Befund eine Konsequenz zu ziehen. Da das Ergebnis der NIPT üblicherweise erst nach ca. 2 Wochen verfügbar ist, sollte eine Anwendung nach SSW 19+0 kritisch hinterfragt werden.

Limitationen von zellfreien DNA-Tests

Primär ist die Patientin darüber aufzuklären, dass es dazu kommen kann, dass ein cfDNA-Test nicht immer erfolgreich durchgeführt werden kann. In einer großen prospektiven Studie gab es bei 4,6 % der Patientinnen nach der ersten Blutabnahme kein Resultat. Bei 2,6 % kam es überhaupt zum Versagen des Tests [Norton ME et al. 2012]. Häufigste Ursache für eine Wiederholung der Blutabnahme ist eine zu geringe fetale Fraktion, aber auch andere Gründe wie zum Beispiel das Verschweigen einer Eizellspende können dazu führen, dass keine erfolgreiche Analyse möglich ist.

Trotz erheblicher Verbesserungen gegenüber den bisherigen nichtinvasiven Tests beträgt auch die Sensitivität und Spezifität der cfDNA-Tests nicht 100 %. Ein positives Ergebnis muss daher immer mit einer zweiten, diagnostischen, invasiven Methode (Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese) bestätigt werden. **Ein auffälliger cfDNA-Test alleine stellt in keinem Fall einen Grund für einen Schwangerschaftsabbruch aus medizinischer Indikation dar.** Darüber hinaus ist zu beachten, dass die Sensitivität und Spezifität von cfDNA-Tests für die Trisomie-21 zwar exzellent, je-

doch für andere Aneuploidien wesentlich schlechter ist. Insbesondere die deutliche Einschränkung der Performance bei Trisomie-13 ist hier hervorzuheben. Grund dafür scheint neben technischen Umständen („GC bias“ bei MPSS) auch das bei Trisomie-13 häufige Vorliegen von Mosaiken in der Plazenta zu sein.

Es gibt viele mögliche Ursachen für falsch-positive cfDNA-Tests. Häufigste Ursache sind wahrscheinlich auf die Plazenta beschränkte Mosaik. Wie man von Chorionzottenbiopsien weiß, können diese bei bis zu 1 % der Schwangerschaften vorkommen. Insgesamt ist anzumerken, dass man wohl eher von diskordanten als falsch-positiven Befunden spricht, da der cfDNA-Test in diesen Fällen ja tatsächlich einen Zugewinn von cfDNA eines Chromosoms nachweist, dieser jedoch nicht auf den Fetus zurückzuführen ist. Ein „vanishing twin“ kann ebenso Ursache für ein falsch-positives Ergebnis sein. Daher ist bei bekanntem Abgang eines Zwillings der Einsatz von cfDNA-Tests grundsätzlich zu hinterfragen. Es gibt auch seltene, bisher nur in einzelnen Publikationen beschriebene Ursachen für diskordante Befunde (z. B. maternale Aneuploidie im Mosaik [Grati FR et al. 2014]).

Klar ist, dass auch cfDNA-Tests keine Tests auf ein „gesundes Kind“ sind. In diesem Zusammenhang ist zu betonen, dass nur ein kleiner Teil der angeborenen Erkrankungen und Fehlbildungen überhaupt auf Aneuploidien zurückzuführen ist. Darüber hinaus wird bei cfDNA-Tests primär nur auf einige wenige mögliche Chromosomenaberrationen untersucht. Selbst bestimmte seltene Formen der Trisomien-13, -18 und -21 können nicht sicher nachgewiesen werden. Das betrifft vor allem partielle Trisomien, also jene (wenige) Fälle, bei denen nur Teile des betreffenden Chromosoms in 3-facher Kopienzahl (partielle Trisomien) vorliegen, oder aber auch Mosaik-Trisomien, wenn also nur Teile des kindlichen Körpers das betreffende Chromosom in 3-facher Ausfertigung aufweisen.

Auch wenn kommerzielle Anbieter von cfDNA-Tests versuchen, auf immer mehr Erkrankungen zu testen, wird man auch in der nahen Zukunft nicht auf alle möglichen genetischen Erkrankungen untersuchen können. Zu beachten ist dabei auch, dass neue Indikationen/Krankheitsbilder die kumulierte Falsch-positiv-Rate der Tests si-

gnifikant ansteigen lassen. Dadurch wird ein wesentlicher Vorteil gegenüber dem CT zu nichte gemacht. Eine umfassende pränatale genetische Diagnostik aus mütterlichem Blut ist also letztlich (noch) nicht möglich. Daher ist bei Feten mit Fehlbildungen oder einer Nackentransparenz $> 3,5$ mm, falls eine genetische Untersuchung gewünscht ist, eine invasive pränatale genetische Diagnostik weiterhin Methode der Wahl. Hier sollte, neben der Durchführung einer Karyotypisierung, auch die Möglichkeit der Durchführung einer Microarray-Analyse angesprochen werden. Auch bei einem adjustierten Risiko nach CT von $> 1:10$ ist die Durchführung eines cfDNA-Tests kritisch zu hinterfragen und die Möglichkeit einer sofortigen invasiven Diagnostik anzusprechen.

Eine kritische Anwendung von cfDNA-Tests sollte auch bei Mehrlingsschwangerschaften erfolgen. Wenngleich viele kommerzielle Anbieter ihre Tests auch bei Zwillingschwangerschaften durchführen, gibt es wenige klinische Studien zu cfDNA-Tests in Mehrlingen. Bei Zwillingen, die diskordant für eine Trisomie sind, kann der Zugewinn von cfDNA des betroffenen Chromosoms des erkrankten Fetus durch den normalen Anteil vom euploiden Co-Zwilling maskiert werden. Rein methodisch gesehen ist es also wahrscheinlich, dass die Performance der cfDNA-Tests bei Mehrlingen diejenige bei Einlingsschwangerschaften nicht erreichen wird. Umstritten ist auch die Anwendung von cfDNA-Tests zum Screening auf Störungen der Geschlechtschromosomen. Nicht zuletzt weil der klinische Phänotyp bei Störungen der Geschlechtschromosomen sehr variabel ist und viele Betroffene, wenn überhaupt, nur unter leichten Störungen der physischen oder psychischen Entwicklung leiden.

Einsatz von zellfreien DNA-Tests in der klinischen Praxis

Der Einsatz von cfDNA-Tests wird derzeit von anerkannten Fachgesellschaften nur im Risikokollektiv empfohlen. Darunter versteht man in erster Linie den Einsatz als sekundäre Screening-Methode nach vorangegangenen auffälligem CT. Keine Klarheit besteht aber derzeit darüber, welcher Wert für das adjustierte Risiko nach CT eine Indikation für cfDNA-Tests darstellt. Hier wurde primär ein „cut-off“ von $> 1:1000$ diskutiert.

Tabelle 2: Klinische Anwendung von NIPT.

Bedingtes Screening	– Combined Test als primäres Screening-Verfahren – NT > 3,5 mm, Risiko > 1:10, Fehlbildung → invasive PND ± Microarray anbieten – Combined Test Risiko > 1:1000 → NIPT anbieten
Primäres Screening	– Ultraschall SSW 10+ (Bestimmung GA, Vitalität, Anzahl Feten) ○ NIPT, wenn GA SSW 10+ – Folgebesuch 2 Wochen später = SSW 12+ ○ Besprechung NIPT-Befund ○ Durchführung NT und frühes Organscreening ○ NT > 3,5 mm oder Fehlbildung → CVS ± Microarray anbieten
Spätes Screening	– NIPT für Patientinnen, die das Zeitfenster 11+0 bis 13+6 für den Combined Test verpasst haben – NIPT für Patientinnen mit Fehlbildung/hohem Risiko für Aneuploidie, für die ein Schwangerschaftsabbruch nicht infrage kommt
PND: Pränataldiagnostik; GA: Gestationsalter; NT: Nackentransparenz; CVS: Chorionzottenbiopsie.	

Zuletzt wird, im Sinne einer großzügigen Indikationsstellung, auch ein adjustiertes Risiko von > 1:2500 diskutiert (Tab. 2). Diese Werte beruhen jedoch nur auf theoretischen Überlegungen. Klinische Studien oder klare Empfehlungen dazu gibt es derzeit nicht. Die Empfehlung zum Einsatz im Hochrisikokollektiv beruht primär darauf, dass es zu den meisten cfDNA-Tests bis dato kaum Daten in Kollektiven mit mittlerem bzw. niedrigem Risiko gab. In 2 rezenten, großen prospektiven Studien mit dem Harmony™-Test und dem Verifiy™-Test konnte jedoch gezeigt werden, dass cfDNA-Tests im direkten Vergleich mit herkömmlichen Screening-Tests auch in nichtselektierten Kollektiven deutlich überlegen sind [Norton ME et al. 2014, Bianchi DW et al. 2014]. Auf Basis dieser Daten scheint es insgesamt wahrscheinlich, dass sich die Empfehlungen der Fachgesellschaften in naher Zukunft ändern werden. Ein von der Fetal Medicine Foundation entwickelter Algorithmus für den Einsatz von cfDNA-Tests im primären Screening (Tab. 2) wurde bereits in einer prospektiven Studie erfolgreich evaluiert. Anzumerken ist an dieser Stelle, dass laut einer rezenten Metaanalyse > 50 % der fetalen Fehlbildungen mittels Ultraschall schon im ersten Trimenon erkannt werden können. cfDNA-Tests sollten daher immer mit entsprechend hochwertigem Ultraschall kombiniert werden.

Zusammenfassung

- NIPT ist ein neuartiges Verfahren zur Messung zellfreier DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut. Über die Konzentration und Verteilung der zellfreien fetalen

DNA (cffDNA) wird eine Einschätzung abgeleitet, ob das ungeborene Kind von einer so genannten freien Trisomie-21, -18 oder -13 betroffen sein könnte oder nicht.

- Es handelt sich hierbei um einen medizinischen Test, nicht aber um ein medizinisches Diagnoseverfahren.
- Es kann bei NIPT (selten) zu falsch-unauffälligen und falsch-auffälligen Befunden kommen.
- NIPT macht nur eine Aussage zur freien Trisomie-21, Trisomie-18 und Trisomie-13. Mit einigen Tests können auch X- und Y-chromosomale Störungen erkannt werden. Andere Chromosomenstörungen, auch seltene Formen dieser Trisomien (partielle Trisomien, Mosaik), sowie Erkrankungen, die nur einzelne Gene betreffen, werden durch den Test nicht erfasst.
- Bei < 5 % der Untersuchungen ist aus technischen Gründen eine weitere Blutabnahme erforderlich. Bei < 2 % der Patienten kommt es zum Testversagen.
- Eine zytogenetische Diagnose aller 46 Chromosomen des Fetus ist weiterhin nur durch einen invasiven Eingriff (Amnionzentese, Chorionzottenbiopsie) möglich.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Maximilian Schmid
Abteilung für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: maximilian.schmid@meduniwien.ac.at

Bayer HealthCare-News

Jaydess®: neues Langzeitkontrazeptivum Kleines Intrauterinsystem auch für junge und nullipare Frauen

Trotz verschiedener Verhütungsmethoden ist die Rate an ungewollten Schwangerschaften nach wie vor hoch [1]. Ein Grund dafür liegt im Versagen der Kontrazeption, was insbesondere bei jüngeren Frauen häufiger vorkommt [2–4]. Langzeitverhütungsmethoden könnten hier Vorteile bringen. Mit Jaydess® steht nun ein neues Levonorgestrel-abgebendes Intrauterinsystem zur Verfügung, das kleiner ist und weniger Gestagen enthält als Mirena®, aber dennoch eine hohe kontrazeptive Sicherheit gewährleistet und die Blutungsdauer und -menge im Laufe der Anwendung reduziert [5–7]. In einer Studie mit 1432 Teilnehmerinnen, davon 39 % unter 25 Jahren und 39 % Nulliparae, spürten 65 % der Frauen keine oder nur milde Schmerzen bei der Einlage [7].

Ungewollte Schwangerschaften kommen auch heute noch häufiger vor, als man vielleicht vermuten würde. So waren Schätzungen zufolge im Jahr 2008 von weltweit über 208 Mio. Geburten 41 % ungewollt [1]. In Westeuropa ist der Prozentsatz an ungewollten Schwangerschaften mit 42 % von insgesamt 2,4 Mio. Geburten vergleichbar hoch [1]. 20 % aller Schwangerschaften endeten mit einem Abbruch [1]. Ungewollte Schwangerschaften beeinflussen jedoch nicht nur ökonomische und psychologische Aspekte des Lebens der betroffenen Frauen, sondern haben auch Auswirkungen auf die mütterliche Gesundheit und die physische Entwicklung des Kindes. So wurde beispielsweise bei Geburten nach unerwünschten Schwangerschaften ein signifikant höheres Risiko für Frühgeburten festgestellt (OR: 1,31; 95 %-CI: 1,09–1,58) [8, 9].

Langzeitkontrazeption von Compliance unabhängig

Doch wie kommt es zu dieser hohen Rate an ungewollten Schwangerschaften? Untersuchungen gehen davon aus, dass zwischen der Hälfte und zwei Drittel der ungewollten Schwangerschaften auf das Ver-

sagen der Kontrazeption zurückzuführen sind [2, 3]. Damit Verhütungsmittel wie orale Kontrazeptiva, der Vaginalring oder das Verhütungspflaster zuverlässig vor einer Schwangerschaft schützen können, müssen sie richtig angewendet, also z. B. regelmässig eingenommen/appliziert werden. Die Wirkung von Langzeitverhütungsmitteln wie intrauterinen Systemen dagegen ist nicht von der Compliance der Anwenderin abhängig.

In der prospektiven Studie CHOICE wurde festgestellt, dass insbesondere junge Frauen unter 21 Jahren, die mittels oralem Kontrazeptivum, Hormonpflaster oder Vaginalring verhüteten, ein beinahe doppelt so hohes Risiko für eine ungewollte Schwangerschaft aufwiesen als ältere (HR: 1,9; 95 %-CI: 1,2–2,8) [4]. Hingegen war die Fehlerquote bei der Anwendung von Langzeitverhütungsmitteln unabhängig vom Alter ($p = 0,49$). Somit könnten Langzeitverhütungsmittel wie intrauterine Systeme (IUS) gerade auch bei jüngeren Frauen massgeblich dazu beitragen, ungewollte Schwangerschaften zu verhindern. Dies wird auch von der WHO unterstützt, welche in ihren Guidelines zur Anwendung von Kontrazeptiva darauf hinweist, dass der Nutzen eines IUS bei Nulliparae die Risiken überwiegt (Kategorie 2) [10]. Allerdings be-

stehen nach wie vor verschiedene Vorurteile, bei Ärzten wie auch Anwenderinnen, die dem häufigeren Einsatz von IUS im Wege stehen. Dazu gehört unter anderem die Angst vor Schmerzen oder Problemen bei der Einlage oder vor einem höheren Perforationsrisiko bei Nulliparae. Auch wird angenommen, ein IUS beeinträchtigt die spätere Fertilität. Keine dieser Annahmen konnte jedoch bisher durch entsprechende Evidenz belegt werden [11]. Im Weiteren wird befürchtet, dass bei der Verwendung von IUS bei Nulliparae im Vergleich zu Parae ein höheres Risiko für eine PID („pelvic inflammatory disease“) besteht. Mittlerweile konnte jedoch gezeigt werden, dass PID und Infertilität vor allem durch Chlamydieninfektionen und nicht durch Intrauterinpressare (IUPs) per se verursacht werden [11].

Neues IUS: klein und mit minimaler Levonorgestrel-Dosis

Mit Jaydess® ist seit Kurzem ein neues Gestagen-abgebendes Intrauterinsystem verfügbar. Die Entwicklung von Jaydess® (13,5 mg Levonorgestrel) basierte zum einen auf der Überlegung, ein IUS mit geringerem Levonorgestrel- (LNG) Gehalt als das bekannte IUS Mirena® (52 mg LNG) zu entwickeln (Tab. 1) [5], wodurch die systemische Gestagenbelastung deutlich reduziert werden konnte. Die durchschnittliche LNG-Abgaberate über 3 Jahre beträgt 6 µg pro Tag [6]. Sieben Tage nach dem Einsetzen wurde eine mittlere Levonorgestrel-Serumkon-

zentration von 162 pg/ml ermittelt. Danach fällt die systemische Konzentration von Levonorgestrel allmählich ab und erreicht nach 3 Jahren einen mittleren Wert von 59 pg/ml [6].

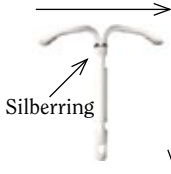
Dank dem geringeren LNG-Gehalt von 13,5 mg liess sich mit Jaydess® auch ein weiterer, wichtiger Anspruch verwirklichen, indem dadurch das Hormonreservoir kleiner konzipiert und damit das System insgesamt kleiner und schmaler gestaltet werden konnte [6]. So ist die Einlage nun mit einem dünneren Insertionsröhrchen (3,8 mm Durchmesser statt 4,4 mm) möglich [7]. Ein Silberring am Schaft von Jaydess® ermöglicht im Ultraschall zudem eine klare Unterscheidung von anderen IUS. Die kontrazeptive Wirkung von Jaydess® ist für bis zu 3 Jahre gewährleistet [6].

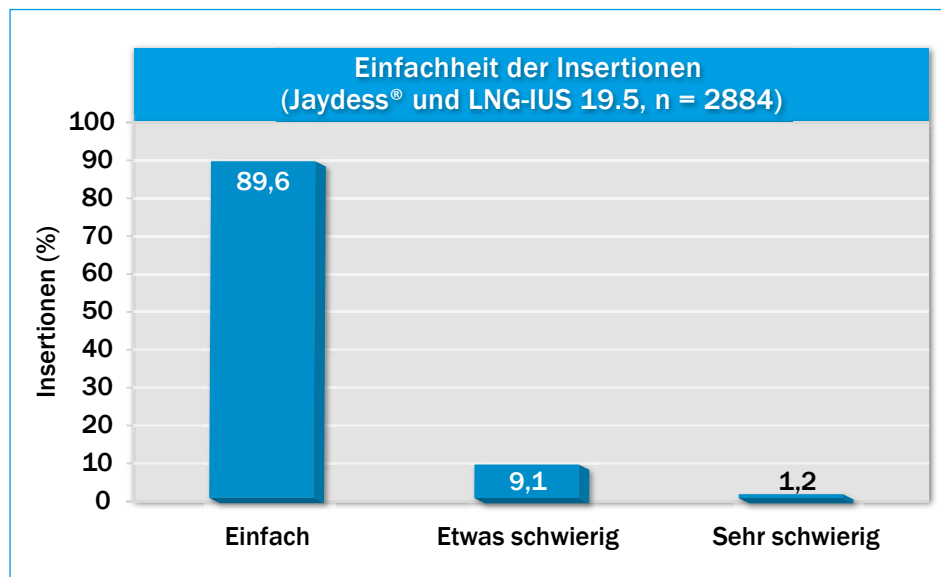
An sehr häufigen Nebenwirkungen sind unter Jaydess® unter anderem Vulvovaginitis, Kopfschmerzen, Abdominal-/Beckenschmerzen, Akne/Seborrhoe, veränderte Blutungen einschliesslich verstärkter oder abgeschwächter Menstruation, Schmierblutungen, Oligo- und Amenorrhoe (> 50 %) sowie Ovarialzysten beschrieben [6].

Direkter Vergleich mit Mirena®

In einer 3-jährigen, direkten Vergleichsstudie mit Mirena® wurde das neue IUS bei 742 gesunden, nulliparen bzw. paren Frauen im Alter zwischen 21 und 40 Jahren untersucht [12]. Die Untersuchung zeigte für das

Tabelle 1: Unterschiede zwischen dem neuen Intrauterinsystem Jaydess® und Mirena® [5, 6].

	Jaydess®	Mirena®
Abmessung des T-Körpers (mm)	28 mm horizontale Breite  30 mm vertikale Länge	32 mm horizontale Breite  32 mm vertikale Länge
Durchmesser des Insertionsröhrchens (mm)	3,8	4,4
Durchschnittliche LNG-Freisetzungsrate (µg/Tag) über den maximalen Anwendungszeitraum	6	14
Maximale Einlagedauer (Jahre)	3	5
Gesamte LNG-Dosis (mg)	13,5	52
LNG: Levonorgestrel		



1. In 90 % der Fälle wurde die Einlage von Jaydess® (und dem LNG-IUS 19.5, welches die gleichen Dimensionen hat) von den Prüfarzten als einfach bezeichnet. Adaptiert nach Nelson et al. [7].

neue IUS ein vergleichbares Blutungsmuster wie für Mirena®. Frauen unter Jaydess® entwickelten jedoch seltener eine Amenorrhoe als Mirena®-Anwenderinnen (13 vs. 24 %; $p = 0,012$ für Jaydess® vs. Mirena®). Der Einfluss auf eine Dysmenorrhoe war bei beiden IUS ebenfalls vergleichbar. Nach 3 Jahren gaben 82 % der Frauen mit Jaydess® an, unter keiner Dysmenorrhoe zu leiden (vs. 84 % unter Mirena®) [12].

Im Hinblick auf die Einfachheit der Einlage konnte für das kleinere IUS eine signifikante Überlegenheit gegenüber Mirena® festgestellt werden. So stuften die Prüfarzte die Insertion des kleineren IUS bei 94 % der Teilnehmerinnen als einfach ein (Mirena® 86 %, $p < 0,001$). Analog dazu berichteten signifikant mehr Jaydess®- als Mirena®-Probandinnen, dass sie die Insertion als nicht oder nur wenig schmerzhaft empfunden hatten (72 vs. 58 %; insgesamt $p < 0,001$ für Jaydess® vs. Mirena®) [12].

Phase-III-Studie mit 39 % Nulliparae

Nelson et al. untersuchten in ihrer Phase-III-Studie mit 2884 gesunden Frauen zwischen 18 und 35 Jahren eine vergleichsweise junge Population [7]: So waren 39 % der Teilnehmerinnen 25-jährig oder jünger und ebenfalls 39 % Nulliparae. Die Probandinnen wurden entweder zu Jaydess® (13,5 mg

LNG) oder einem gleich dimensionierten IUS mit 19,5 mg LNG randomisiert. Der Pearl-Index von Jaydess® lag nach 3 Jahren bei 0,33. Die mittlere Anzahl der Tage mit einer Blutung/Spotting nahm unter Jaydess® im Laufe der Studie deutlich ab. Eine günstige Veränderung des Blutungsprofils war bereits in den ersten 3 Monaten nach Insertion von Jaydess® nachweisbar. Nur 4,7 % der Frauen unter Jaydess® brachen die Studie wegen der Veränderungen ihres Blutungsprofils ab [6].

Die Platzierung des IUS war lediglich bei jeder 222sten Frau (13 der 2884 Frauen) nicht möglich (max. 2 Versuche pro Frau). Bei 94,5 % der Probandinnen war die Einlage ohne Dilatation möglich. Von den Prüfarzten beurteilten 89,6 % die Einlage als einfach (Abb. 1). Über keine oder milde Schmerzen bei der Insertion berichteten insgesamt 65 % der Frauen [7].

Eine gepoolte Analyse der Jaydess®-Daten der Phase-II- und -III-Studie ($n = 1672$) ergab im Laufe der 3 Jahre kürzere und weniger häufige Blutungen, wobei die deutlichsten Veränderungen im Blutungsmuster in den ersten 6 Monaten auftraten [13]. Gleichermassen nahm der Anteil der Frauen mit einer mittel- bis schwergradigen Dysmenorrhoe im Laufe der Beobachtungsdauer ab. Auch hier erfolgte die stärkste Veränderung innerhalb der ersten 6 Monate [13].

Welche Frauen können von der Verhütung mit Jaydess® profitieren?

Langzeitkontrazeptiva wie das Levonorgestrel-abgebende Intrauterinsystem Mirena® werden aufgrund verschiedener Vorurteile vor allem bei jungen, nulliparen Frauen nach wie vor nur zurückhaltend eingesetzt. Diese Vorbehalte konnten jedoch bisher wissenschaftlich nicht bestätigt werden. Gerade auch bei jüngeren Frauen* bzw. Frauen mit einer kleinen Kavität und/oder engem Zervikalkanal, die in den nächsten 3 Jahren keinen Nachwuchs planen, könnte das neue Verhütungsmittel Jaydess® von besonderem Nutzen sein [7]. Die kontrazeptive Zuverlässigkeit ist nicht von der Compliance abhängig, das Blutungsmuster wird im Laufe der Anwendung günstig beeinflusst und die Einlage erweist sich in der überwiegenden Zahl der Fälle als einfach und nicht bzw. nur moderat schmerzhaft [7]. Zudem gaben 95 % der Jaydess®-Anwenderinnen nach 3-jähriger Einlagedauer an, sehr oder einigermassen zufrieden zu sein [7].

Was ist bei der Einlage und Anwendung von Jaydess® bzw. Mirena® zu beachten?

Vor der Einlage sollte eine allgemeine und gynäkologische Untersuchung durchgeführt werden. In den ersten Monaten kann es sehr häufig zu Blutungsunregelmäßigkeiten und Schmierblutungen kommen, deshalb sind vor der Einlage pathologische Zustände des Endometriums auszuschliessen. Gemäss neuester Daten ist das Risiko venöser und arterieller thromboembolischer Erkrankungen (wie z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt oder Apoplexie) bei der Anwendung von Gestagen-Monopräparaten (wie Jaydess® oder Mirena®) vermutlich nicht erhöht [5, 6]. Jaydess® und Mirena® werden im Allgemeinen gut vertragen. In einzelnen Fällen können dennoch, vor allem in den ersten 3–6 Monaten nach dem Einlegen, Begleitscheinungen wie Abdominal-/Beckenschmerzen, Kopfschmerzen, Brustspannen, Ausfluss, Übelkeit, Akne

oder andere Hautprobleme, Stimmungsschwankungen, Depressionen, Ovarialzysten, Vulvovaginitis und Alopezie auftreten [5, 6]. Das IUS kann auch partiell oder komplett ausgestossen werden. In seltenen Fällen kann das IUS die Gebärmutterwand durchdringen. Geschieht eine Dislokation, Expulsion oder Perforation, ist die empfängnisverhütende Wirkung nicht mehr gewährleistet und das IUS muss entfernt werden. Im seltenen Fall einer Schwangerschaft unter einem IUS sind die Frauen insbesondere im Hinblick auf eine ektopische Schwangerschaft zu untersuchen, denn die relative Wahrscheinlichkeit einer ektopischen Schwangerschaft ist erhöht. Weitere Informationen finden sich in den Fachinformationen auf www.swissmedicinfo.ch.

LITERATUR:

1. Singh S, Sedgh G, Hussain R. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes. *Stud Fam Plann* 2010; 41: 241–50.
2. Jones RK, Darroch JE, Henshaw SK. Contraceptive use among U.S. women having abortions in 2000–2001. *Perspect Sex Reprod Health* 2002; 34: 294–303.
3. Moreau C, Trussell J, Rodriguez G, et al. Contraceptive failure rates in France: results from a population-based survey. *Hum Reprod* 2007; 22: 2422–7.
4. Winner B, Peipert JF, Zhao Q, et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 1998–2007.
5. Fachinformation Mirena®, Stand Juli 2013, www.swissmedicinfo.ch.
6. Fachinformation Jaydess®, Stand Juni 2013, www.swissmedicinfo.ch.
7. Nelson A, Apter D, Hauck B, et al. Two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1205–13.
8. Wulf D, Donovan P. Women and societies benefit when childbearing is planned. *Issues Brief (Alan Guttmacher Inst)* 2002; 3: 1–4.
9. Shah PS, Balkhair T, Ohlsson A, et al. Intention to become pregnant and low birth weight and preterm birth: a systematic review. *Matern Child Health J* 2011; 15: 205–16.
10. Department of Reproductive Health, World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. WHO, 2010.
11. Black K, Lotke P, Buhling KJ, et al.; Intrauterine contraception for Nulliparous women: Translating Research into Action (INTRA) group. A review of barriers and myths preventing the more widespread use of intrauterine contraception in nulliparous women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012; 17: 340–50.
12. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril* 2012; 97: 616–622.e1–3.

* Die Wirksamkeit und Sicherheit von Jaydess® wurde an Frauen ab einem Alter von 18 Jahren untersucht. Die Anwendung von Jaydess® ist bei Mädchen vor der Menarche nicht indiziert [6].

13. Rybowski S, Dermout S, Kaunitz A, et al: Safety and bleeding outcomes with a new low-dose intrauterine contraceptive system, LNG-IUS 13.5mg: pooled analysis of randomised phase II and III data. ESG 2013; Poster number 127.

Weiterführende Informationen:



Science For A Better Life

Bayer (Schweiz) AG
Grubenstrasse 6
CH-8045 Zürich
E-Mail: info@bayer.ch

L.CH.WHC.01.2014.0563-DE/FR

Text:

Dr. Therese Schwender, Römerswil
Mit freundlicher Unterstützung von Bayer
(Schweiz) AG

Kurzfachinformation Jaydess®:

Jaydess®: Gestagen abgebendes Intrauterinsystem (IUS) m. 13,5 mg Levonorgestrel (LNG). **I:** Intrauterine Kontrazeption über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren. **D/A:** Einlage innerhalb 7 d nach Beginn d. Mens. Auswechseln gegen neues IUS jederzeit. Nicht geeignet zur postkoitalen Schwangerschaftsverhütung. Unterscheidung von anderen IUS anhand des durch Ultraschall sichtbaren Silberrings. **KI, VM, IA, SS/S:** siehe wichtige Sicherheitsinformationen. **UW:** *Sehr häufig:* Vulvovaginitis, Kopfschm., Abdominal-/Beckenschm., Akne/Seborrhoe, Veränd. Blutungen einschl. verstärkter od. abgeschwächter Mens., Schmierblutungen, Oligo- + Amenorrhoe (> 50 %), Ovarialzysten; *Häufig:* Infekt. d. oberen Genitaltrakts, depressive Verstimmungen, Migräne, Übelkeit, Alopezie, Dysmenorrhoe, Brustschm./Unwohlsein, Ausstossung d. IUS, Scheidenausfluss. Weitere UW siehe FI. **Liste B.** Stand Juni 2013.

Kurzfachinformation Mirena®:

Mirena®: Gestagen abgebendes Intrauterinsystem (IUS) m. 52 mg Levonorgestrel (LNG). **I:** Intrauterine Kontrazeption (IC)/Idiopathische Hypermenorrhoe (IH)/Schutz vor Endometriumhyperplasie während einer Östrogen-Substitutionstherapie (SvE). **D/A:** IC (Frauen fertilen Alters); Einlage innerhalb 7 d nach Beginn d. Mens. Auswechseln gegen neues IUS jederzeit. SvE: bei Amenorrhoe Einlage jederzeit; bei Mens. Einlage während d. letzten d. d. Mens. Einlagedauer IC, IH und SvE 5 J. **KI, VM, IA, SS/S:** siehe wichtige Sicherheitsinformationen. **UW:** *Häufigste UW:* Blutungsstörungen + Ovarialzysten; *Sehr häufig:* Vulvovaginitis, Kopfschm., Abdominalschm., Schmierblutungen, abgeschw. Mens., Amenorrhoe, Fluor vaginalis, verstärkte Mens., Oligomenorrhoe; *Häufig:* Infekt. d. oberen Genitaltrakts, Gewichtszunahme, depressive Verstimmungen, verringerte Libido, Migräne, Übelkeit, Akne, Hirsutismus, Rückenschm., Dysmenorrhoe, Brustspannung, Mastalgie, Ausstossung d. IUS, Unterbauchschm. Weitere UW siehe FI. **Liste B.** Stand Juli 2013.

Wichtige Sicherheitsinformationen zu Mirena® und Jaydess®:

KI: Anomalien d. Uterus od. d. Zervix; PID; Post-partum-Endometritis; Zervizitis od. Vaginitis; sept. Abort ≤ 3 Monaten; Infekt. d. unteren Genitaltraktes; Gestagen-abh. Tumore; maligne Erkrank. d. Corpus od. d. Zervix uteri; nicht abgeklärte Vaginalblutungen; immunsuppressive Therapie; akute Lebererkrank. + Lebertumore; SS: Überempfindlichkeit gegen LNG od. Bestandteile d. IUS. **VM:** Vor Insertion allg. + gynäkol. Untersuchung inkl. Palpation d. Mammae + Ausschl. aller KI durchführen. Zervixabstrich durchführen + Behand. von Infektionen muss abgeschl. sein. Ausschl. path. Zustände d. Endometriums. Die Risiken + Vorteile einer IUKontrazeption sollten abgewogen werden. Korrekte IUS Lage ist wichtig für einheitliche Wirkung. Einlage u. Entfernung d. IUS kann Schmerzen, Blutungen und vasovagalen Reaktionen auslösen, Vorsicht bei Epileptikerinnen. Kontrolle 1–3 Monate nach Einlage + anschl. jährlich; IUS bietet keinen Schutz vor HIV-Infekt. (AIDS) + anderen sexuell übertragb. Krankh. Unterweisung d. Pat zur selbstständigen Lagekontrolle des IUS. Erhöhtes Risiko für Perforation b. stillenden Frauen. Wenn Frauen unter dem IUS schwanger werden, ist das rel. Risiko für eine EUG erhöht, insb. bei Anamnese mit EUG, Tuben-OP oder PID; Aufklärung der Pat. über mögliche Symptome (heftige Schmerzen im unt. Abdomen, insb. bei Ausbleiben der Menstruation bzw. Auftreten von Blutung nach Amenorrhoe). **Sofortiges Entfernen des IUS bei:** Auftreten von KI; Erstmaliger/verstärkter migräneartiger Kopfschm.; fokale Migräne m. asymmetr. Sehverlust; Seh-, Hör-, -Sprach- od. sonstige Wahrnehmungsstörungen + andere Sympt. einer zerebralen Ischämie; Gelbsucht; geschlechtshormon-abh. Neoplasien; stärkerer Blutdruckanstieg; schwere arterielle Erkrank. z. B. Schlaganfall, Herzinfarkt; tiefe Venenthrombose od. Lungenembolie. Gemäss neuester Daten ist d. Risiko für VTE + ATE Erkrank. unter Gestagen-Monopräparaten (wie Jaydess®/Mirena®) vermutlich nicht erhöht. Bei Thrombose sollte d. Entfernung des IUS + geeignete alternative, nichthormonale Kontrazeptionsmethoden in Betracht gezogen werden. Betr. Symptome/Risikofaktoren siehe FI. **IA:** Der Metabol. von Gestagenen kann beschleunigt werden durch Arzneimittel, welche eine Enzymind. verurs., v. a. betroffen sind CYP450-Enzyme. Dazu gehören z. B. Barbiturate, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamet, Griseofulvin, Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz, Ritonavir, Bosentan, Johanniskrautpräparate. Stoffe, die Arzneim. metabolisierende Enzyme hemmen (z. B. Itraconazol, Ketoconazol), können d. Serum-LNG-Konz. erhöhen. Einfluss dieser Arzneimittel auf d. Wirksamkeit des IUS ist nicht bekannt, er wird jedoch aufgrund der hauptsächlich lokalen Wirkung des IUS nicht als bedeutend eingeschätzt. **SS/S:** SS KI; Anwendung in der Stillzeit möglich.

Weiterführende Informationen entnehmen Sie bitte der FI auf www.swissmedinfo.ch. Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. www.verhuetungsinfo.ch; www.jaydess.ch, www.mirena.ch.

L.CH.WHC.01.2014.0555-DE/FR/IT

Actualités de Bayer HealthCare

Jaydess®: le nouveau contraceptif de longue durée Un petit dispositif intra-utérin qui convient aussi aux jeunes femmes et aux nullipares

Malgré les diverses méthodes de contraception disponibles, le taux de grossesses non désirées reste élevé [1]. Ceci est dû entre autre aux échecs des méthodes de contraception utilisées, qui se produisent fréquemment surtout chez les jeunes femmes [2–4]. Les méthodes contraceptives de longue durée peuvent donc offrir des avantages. Avec Jaydess®, on dispose désormais d'un nouveau dispositif intra-utérin diffusant du lévonorgestrel. Jaydess® est plus petit que Mirena® et contient moins de progestatif, mais offre néanmoins une grande fiabilité contraceptive et diminue la durée et l'abondance des règles lors de son utilisation [5–7]. Dans une étude avec 1432 participantes, dont 39 % âgées de moins de 25 ans et également 39 % nullipares, 65 % des femmes ont ressenti l'insertion comme indolore ou presque indolore [7].

Aujourd'hui encore, le nombre de grossesses non désirées est nettement plus élevé que ce qu'on pourrait supposer. Selon les estimations en 2008, 41 % des 208 millions de grossesses enregistrées dans le monde entier étaient non désirées [1]. Le pourcentage de grossesses non désirées en Europe occidentale est similaire: il atteint 42 % sur un nombre total de 2,4 millions de grossesses [1]. 20 % de toutes les grossesses ont été interrompues par un avortement [1]. Les grossesses non désirées influencent non seulement les aspects économiques et psychologiques de la vie chez les femmes concernées, mais aussi la santé de la mère et le développement physique de l'enfant. On a par exemple constaté que les grossesses non désirées sont associées à un risque significativement accru d'accouchement prématuré (OR: 1,31; IC à 95 %: 1,09 à 1,58) [8, 9].

La contraception de longue durée est indépendante de l'observance

D'où vient le taux élevé de grossesses non désirées? Les études suggèrent que la moitié, voire les deux tiers des grossesses non

désirées sont dues à des échecs de la contraception [2, 3]. Pour qu'une méthode de contraception telle que les contraceptifs oraux, l'anneau vaginal ou le patch contraceptif puisse empêcher une grossesse de façon fiable, il faut l'utiliser correctement, donc p. ex. veiller à prendre/utiliser régulièrement la contraception en question. Par contre, la fiabilité des méthodes de contraception longue durée telles que les dispositifs intra-utérins ne dépend pas de l'observance par l'utilisatrice.

L'étude prospective CHOICE a révélé en particulier que parmi les femmes utilisant un contraceptif oral, des patchs hormonaux ou un anneau vaginal, les jeunes femmes de moins de 21 ans ont un risque deux fois plus élevé de grossesse non désirée que les femmes plus âgées (HR: 1,9; IC à 95 %: 1,2 à 2,8) [4]. Par contre, avec les méthodes contraceptives de longue durée, le taux d'erreurs d'utilisation était indépendant de l'âge ($p = 0,49$). Les méthodes contraceptives de longue durée telles que les dispositifs intra-utérins (DIU) pourraient donc grandement contribuer à éviter des grossesses non désirées, en particulier chez les jeunes femmes. Ceci est également confirmé par l'OMS, qui mentionne

dans ses directives sur les méthodes de contraception que l'utilisation de DIU chez les femmes nullipares présente un rapport avantages-risques positif (catégorie 2) [10]. Il subsiste toutefois aussi bien chez les médecins que chez les utilisatrices plusieurs préjugés faisant obstacle à un recours plus fréquent aux DIU. Ceci inclut, entre autres, la crainte de douleurs ou de problèmes liés à l'insertion ou la crainte d'un risque accru de perforation de l'utérus chez les femmes nullipares. On rencontre aussi la crainte qu'un DIU affecte la future fertilité. Aucune de ces suppositions n'est étayée à ce jour par des preuves scientifiques correspondantes [11]. Il existe aussi la crainte que l'utilisation d'un DIU soit associé à un risque plus élevé d'atteintes inflammatoires pelviennes (AIP) chez les femmes nullipares que chez les femmes ayant déjà accouché. Il a toutefois été démontré entre-temps que les AIP et l'infertilité sont dues surtout à des infections chlamydiennes, et non aux dispositifs intra-utérins (DIU) en soi [11].

Nouveau DIU: petit, avec une très faible dose de lévonorgestrel

Avec Jaydess®, on dispose depuis peu d'un nouveau dispositif intra-utérin diffusant un progestatif. Le développement de Jaydess® (13,5 mg de lévonorgestrel) était motivé d'une part par l'idée de développer un DIU contenant moins de lévonorgestrel (LNG) que le DIU bien connu Mirena® (52 mg de LNG; Tab. 1) [5], et de réduire ainsi fortement l'exposition systémique au progestatif. Le taux moyen de libération de LNG sur

3 ans est de 6 µg par jour [6]. Sept jours après l'insertion, on a mesuré une concentration sérique moyenne de lévonorgestrel de 162 pg/ml. Par la suite, la concentration systémique de lévonorgestrel baisse progressivement jusqu'à atteindre une valeur moyenne de 59 pg/ml après 3 ans [6].

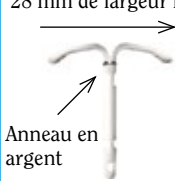
D'autre part, cette plus faible quantité de 13,5 mg de LNG a permis de satisfaire avec Jaydess® une deuxième exigence importante: étant donné que le réservoir d'hormone peut être plus petit, le dispositif entier est plus petit et plus mince [6], ce qui permet son insertion à l'aide d'un applicateur plus fin (3,8 mm de diamètre au lieu de 4,4 mm) [7]. De plus, à l'échographie le corps de Jaydess® est muni d'un anneau en argent permettant de le distinguer clairement des autres DIU. La fiabilité contraceptive de Jaydess® est assurée jusqu'à 3 ans [6].

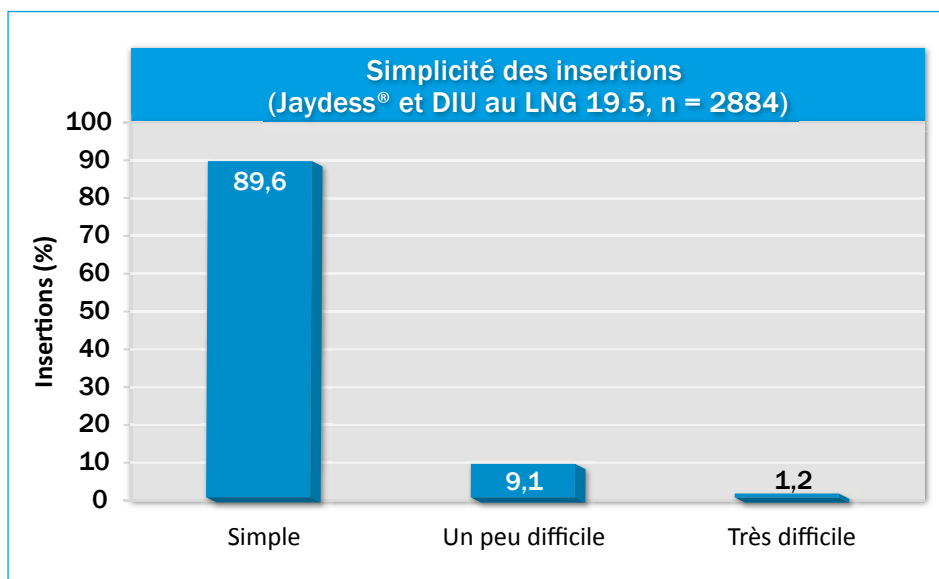
Parmi les effets indésirables très fréquents de Jaydess®, on compte entre autres une vulvovaginite, des céphalées, des douleurs abdominales/pelviennes, de l'acné/séborrhée, une modification des règles – y compris règles plus abondantes ou moins abondantes, saignements intermenstruels, oligoménorrhée et aménorrhée (> 50 %) – et des kystes ovariens [6].

Comparaison directe avec Mirena®

Une étude comparative directe de 3 ans auprès de 742 femmes saines âgées de 21

Tableau 1: Différences entre le Mirena® et le nouveau dispositif intra-utérin Jaydess® [5, 6].

	Jaydess®	Mirena®
Dimensions du corps en forme de T (mm)	28 mm de largeur horizontale  30 mm de longueur verticale	32 mm de largeur horizontale  32 mm de longueur verticale
Diamètre de l'applicateur (mm)	3,8	4,4
Taux moyen de libération de LNG (µg/jour) sur la durée maximale d'utilisation	6	14
Durée d'utilisation maximale (années)	3	5
Dose totale de LNG (mg)	13,5	52
LNG: lévonorgestrel		



1. Dans 90 % des cas, l'insertion de Jaydess® (et du DIU de mêmes dimensions contenant 19,5 de LNG) a été décrite comme simple par les médecins investigateurs. Adapté d'après Nelson et al. [7].

à 40 ans (nullipares ou pares) a examiné le nouveau DIU versus Mirena® [12]. Elle a constaté que le schéma des règles était similaire avec le nouveau DIU et avec Mirena®. Les femmes utilisant Jaydess® ont toutefois moins souvent développé une aménorrhée que les femmes utilisant Mirena® (13 vs 24 %; $p = 0,012$ pour Jaydess® vs Mirena®). L'impact sur les dysménorrhées était comparable entre les deux DIU. Après 3 ans, 82 % des femmes utilisant Jaydess® ont indiqué ne pas souffrir de dysménorrhée (vs 84 % des femmes utilisant Mirena®) [12].

En ce qui concerne la simplicité de l'insertion, on a pu constater une supériorité significative du DIU de plus faibles dimensions versus Mirena®. Ainsi, les médecins investigateurs ont jugé que l'insertion du DIU plus petit avait été simple chez 94 % des participantes (par rapport à 86 % pour Mirena®, $p < 0,001$). De façon analogue, significativement plus de participantes ayant reçu Jaydess® que de participantes ayant reçu Mirena® ont rapporté que l'insertion avait été indolore ou seulement peu douloureuse (72 vs 58 %; au total $p < 0,001$ pour Jaydess® vs Mirena®) [12].

Étude de phase III avec 39 % de femmes nullipares

Nelson et al. ont examiné dans leur étude de phase III une population relativement

jeune de 2884 femmes saines âgées de 18 à 35 ans [7]. Dans cette étude, 39 % des participantes étaient âgées de 25 ans ou plus jeunes et également 39 % étaient nullipares. Les participantes ont été assignées de façon randomisée à Jaydess® (13,5 mg de LNG) ou à un DIU de mêmes dimensions contenant 19,5 mg de LNG. L'indice de Pearl de Jaydess® était de 0,33 après 3 ans. Le nombre moyen de jours avec saignement/spotting a nettement baissé au cours de l'étude chez les femmes utilisant Jaydess®. Une modification favorable du profil des règles était objectivable déjà dans les 3 premiers mois après l'insertion de Jaydess®. Seulement 4,7 % des femmes utilisant Jaydess® ont quitté l'étude à cause de modifications de leur profil de saignement [6].

L'insertion du DIU n'a pas pu être accomplie seulement chez 1 femme sur 222 (chez 13 sur 2884 femmes, avec au maximum 2 tentatives d'insertion par femme). L'insertion a pu être accomplie sans dilatation chez 94,5 % des participantes. 89,6 % des médecins investigateurs ont jugé que l'insertion était simple (Fig. 1). Au total, 65 % des femmes ont rapporté une absence de douleurs ou des douleurs légères lors de l'insertion [7].

Une analyse cumulée de données de Jaydess® de l'étude de phase II et de celle de phase III ($n = 1672$) a montré que les règles étaient plus courtes et moins fréquentes au cours des 3 années d'utilisation et que les

modifications les plus notables du schéma des règles s'étaient produites dans les 6 premiers mois [13]. De même, la proportion de femmes souffrant de dysménorrhée modérée à sévère a nettement diminué au cours de la durée d'observation. Là aussi, les plus fortes modifications ont été observées dans les 6 premiers mois [13].

Quelles femmes sont susceptibles de bénéficier d'une contraception avec Jaydess®?

Les méthodes contraceptives de longue durée telles que le dispositif intra-utérin Mirena® diffusant du lévonorgestrel sont encore peu utilisées, surtout chez les jeunes femmes nullipares. Les réserves existant par rapport aux DIU n'ont toutefois pas été scientifiquement confirmées à ce jour. Surtout chez les jeunes femmes* et les femmes dont la cavité utérine et/ou le canal cervical sont étroits, le nouveau dispositif contraceptif Jaydess® pourrait offrir des avantages particuliers si aucune grossesse n'est prévue dans les trois prochaines années [7]. La fiabilité de Jaydess® est indépendante de l'observance, le schéma des règles est favorablement influencé au cours de la période d'utilisation et il apparaît que la grande majorité des insertions est simple et indolore à modérément douloureuse [7]. De plus, 95 % des utilisatrices de Jaydess® ont indiqué qu'après 3 ans d'utilisation qu'elles étaient très satisfaites ou à peu près satisfaites [7].

Quels sont les points à prendre en compte lors de l'insertion de Jaydess® ou du Mirena®?

L'insertion doit être précédée d'un examen général et gynécologique. Des irrégularités des règles et une survenue de saignements intermenstruels sont très fréquentes pendant les premiers mois. Il faut donc exclure une pathologie de l'endomètre avant l'insertion du DIU. Les données les plus récentes indiquent que le risque de maladies throm-

boemboliques veineuses et artérielles (p. ex. thrombose veineuse profonde de la jambe, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) n'est probablement pas accru lors d'une utilisation de progestatifs seuls (comme Jaydess® ou Mirena®) [5, 6]. Jaydess® et Mirena® sont généralement bien tolérés. Dans des cas individuels, il est cependant possible d'observer les symptômes suivants, surtout au cours des 3 à 6 premiers mois après l'insertion: douleurs abdominales/pelviennes, céphalées, tensions mammaires, écoulement vaginal, nausées, acné ou autres problèmes de peau, fluctuations d'humeur, dépression, kystes ovariens, vulvovaginite et alopecie [5, 6]. Le DIU peut aussi être expulsé partiellement ou complètement. Dans de rares cas, le DIU peut perforer la paroi de l'utérus. Si le DIU se déplace, est expulsé ou perfore la paroi utérine, l'efficacité contraceptive n'est plus assurée et le DIU doit être retiré. Dans le rare cas d'une grossesse chez une femme utilisant un DIU, il faut procéder à un examen pour détecter une éventuelle grossesse extra-utérine parce que la probabilité relative d'un tel type de grossesse est alors accrue. Pour de plus amples informations, voir les informations professionnelles disponibles en ligne sur www.swissmedicinfo.ch.

BIBLIOGRAPHIE:

1. Singh S, Sedgh G, Hussain R. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes. *Stud Fam Plann* 2010; 41: 241–50.
2. Jones RK, Darroch JE, Henshaw SK. Contraceptive use among U.S. women having abortions in 2000–2001. *Perspect Sex Reprod Health* 2002; 34: 294–303.
3. Moreau C, Trussell J, Rodriguez G, et al. Contraceptive failure rates in France: results from a population-based survey. *Hum Reprod* 2007; 22: 2422–7.
4. Winner B, Peipert JF, Zhao Q, et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 1998–2007.
5. Information professionnelle du Mirena®, mise à jour de juillet 2013, www.swissmedicinfo.ch.
6. Information professionnelle de Jaydess®, mise à jour de juin 2013, www.swissmedicinfo.ch.
7. Nelson A, Apter D, Hauck B, et al. Two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1205–13.
8. Wulf D, Donovan P. Women and societies benefit when childbearing is planned. *Issues Brief (Alan Guttmacher Inst)* 2002; 3: 1–4.
9. Shah PS, Balkhair T, Ohlsson A, et al. Intention to become pregnant and low birth weight and preterm birth: a systematic review. *Matern Child Health J* 2011; 15: 205–16.

* La sécurité et l'efficacité de Jaydess® ont été étudiées chez des femmes dès 18 ans. L'utilisation de Jaydess® n'est pas indiquée chez les jeunes filles avant la ménarche [6].

10. Department of Reproductive Health, World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. WHO, 2010.

11. Black K, Lotke P, Buhling KJ, et al.; Intrauterine contraception for Nulliparous women: Translating Research into Action (INTRA) group. A review of barriers and myths preventing the more widespread use of intrauterine contraception in nulliparous women. Eur J Contracept Reprod Health Care 2012; 17: 340–50.

12. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. Fertil Steril 2012; 97: 616–622. e1–3.

13. Rybowski S, Dermout S, Kaunitz A, et al: Safety and bleeding outcomes with a new low-dose intrauterine contraceptive system, LNG-IUS 13.5mg: pooled analysis of randomised phase II and III data. ESG 2013; Poster number 127.

Texte:

Dr Therese Schwender, Römerswil
Avec l'aimable soutien de Bayer (Suisse)
SA

Pour de plus amples informations:



Science For A Better Life

Bayer (Suisse) SA
Grubenstrasse 6
CH-8045 Zurich
E-mail: info@bayer.ch

L.CH.WHC.01.2014.0563-DE/FR

Information professionnelle abrégée de Jaydess®:

Jaydess®: Système intra-utérin (SIU) diffuseur de progestatif contenant 13.5 mg de lévonorgestrel (LNG). **I:** Contraception intra-utérine sur une période allant jusqu'à 3 ans. **P:** Insertion dans les 7 j suivant le début des règles. Remplacement du SIU à tout moment. Ne convient pas à la contraception postcoïtale. L'anneau en argent visible à l'échographie permet de le distinguer des autres SIU. **CI, Pr, IA, Gross/All.:** voir Importantes instructions de sécurité. **EI:** très fréquents: vulvovaginite, céphalées, douleurs abdo., acné/séborrhée, mod. des saignements y.c. règles moins ou plus abondantes, spottings, oligo- + aménorrhée (> 50 %), kystes ovariens; fréquents: infect. de l'app. génital inf., humeur dépressive, migraine, nausées, alopecie, dysménorrhée, doult. dans la poitrine/sens. de malaise, expulsion du SIU, pertes vaginales. Autres EI voir l'IP. **Liste B.** Mise à jour juin 2013.

Information professionnelle abrégée du Mirena®:

Mirena®: Système intra-utérin (SIU) diffuseur de progestatif contenant 52 mg de lévonorgestrel (LNG). **I:** Contraception intra-utérine (CIU)/Hyperménorrhée idiopathique (HI)/Prévention de l'hyperplasie de l'endomètre durant une thérapie œstrogénique substitutive (PHE). **P:** CIU (femmes en âge de procréer); insertion dans les 7 j suivant le début des règles. Remplacement du SIU à tout moment. PHE: en cas d'aménorrhée insertion à tout moment; en cas de saignements, insertion pendant derniers j des règles. Durée d'utilisation CIU, HI et PHE: 5 ans. **CI, Pr, IA, Gross/All.:** voir Importantes instructions de sécurité. **EI:** EI les plus fréquents: perturbations des règles + kystes ovariens; très fréquents: vulvovaginite, céphalées, douleurs abdo., spottings, règles atténuées, aménorrhée, leucorrhée, règles plus abondantes, oligoménorrhée; fréquents: infect. de l'app. génital inf., prise de poids, humeur dépressive, baisse de la libido, migraine, nausées, acné, hirsutisme, douleurs dors., dysménorrhée, tension mammaire, mastalgie, expulsion du SIU, douleurs pelviennes. Autres EI voir l'IP. **Liste B.** Mise à jour juillet 2013.

Importantes instructions de sécurité sur Mirena® et Jaydess®:

CI: Anomalies de l'utérus ou du col; MIP; endométrite du post-partum; cervicite ou vaginite; avort. sept. ≤ 3 mois; infect. de l'app. génital. inf.; tumeurs progestérone-dépend.; néoplasies malignes du corps ou du col de l'utérus; saignements vaginaux d'étiologie inconnue; traitement immunosuppresseur; hépatopathie aiguë + tumeurs hépatiques; grossesse; hypersensibilité au LNG ou aux composants du SIU. **Pr:** Avant l'insertion, effectuer un examen général + gynéc. incluant palpation des seins + exclure toutes les CI. Effectuer un frottis du col + traitement d'infections doit être terminé. Exclure des pathologies de l'endomètre. Evaluer les risques + les bénéfices d'une contrac. intra-utérine. Le positionnement correct du SIU est important pour assurer un effet uniforme. L'insertion et le retrait du SIU peuvent occasionner des doult. et des saignements ou une réaction vasovagale, prudence chez épileptiques. Contrôle 1–3 mois après insertion + puis tous les ans; Mirena®/Jaydess® n'offrent aucune protection contre une inf. à VIH (SIDA) + autres maladies sexuell. transm. Informer à la pat. l'autocontrôle du positionnement du SIU. Risque accru de perforation chez les femmes qui allaitent. En cas de grossesse sous SIU, le risque relatif d'une GEU augmente, en particulier chez pat. ayant antécédents de GEU, OP des trompes ou PID; Information des pat. des symptômes (doult. intenses dans le bas ventre, notamment en rapport avec absence des règles ou apparition d'un saignement après aménorrhée). **Retrait immédiat du SIU en cas de:** survenue de CI; première apparition/aggravation de céphalées de type migraineux; migraine focale avec perte visuelle asymétr.; troubles de la vue, de l'audition, de la parole ou autres troubles sensoriels + autres sympt. d'une ischémie cérébrale; ictère; néoplasies hormono-dépendantes; augmentation importante de la pression artérielle; pathologie artérielle sévère p. ex. AVC, infarctus du myocarde; thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. Selon des données récentes, le risque de maladies TEV + TEA n'est vraisemblablement pas augmenté sous préparations progestatives pures (telles que Jaydess®/Mirena®). En cas de thrombose, envisager le retrait du SIU + autres méthodes contraceptives appropriées non hormonales. Concernant symptômes/facteurs de risque, voir l'IP. **IA:** Le métabol. des progestatifs peut être accéléré par médicaments inducteurs d'enzymes, notamment enzymes du CYP450. En font partie p. ex. barbituriques, primidone, phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate, felbamate, ritonavir, griséofulvine, rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz, bosentan + préparations à base de millepertuis. Substances inhib. les enzymes métabolisant les méd. (p. ex. itraconazole, kétoconazole) peuvent augmenter la conc. sérique du LNG. L'influence de ces médicaments sur l'efficacité du SIU n'est pas connue; on estime cependant qu'elle n'est pas significative en raison des mécanismes d'action essentiellement locaux du SIU. **Gross/All:** Gross CI; utilisation possible pendant l'allaitement.

Pour plus d'informations, veuillez consulter l'IP sur www.swissmedinfo.ch. Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. www.infoscontraception.ch; www.jaydess.ch, www.mirena.ch.

L.CH.WHC.01.2014.0555-DE/FR/IT

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das Journal SPECULUM veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die die Geburtshilfe, Frauenheilkunde und Strahlenheilkunde betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.
- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Sator K, Sator MO. Stellenwert der Adipositas in der Kinderwunschbehandlung. Speculum 2005; 23 (4): 7–9.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pacherneegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.

Beispiele:

- Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
- Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor weist auf folgende Bezeichnung hin: Prof. Dr. Mustermann ist als Referent für die Firma XY tätig / erhält ein Beraterhonorar von der Firma XY.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- Tabellen und Abbildungen: Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- Abbildungen mit Filmsequenzen: Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen sollten ggf. mit Hinweispfeilen gekennzeichnet sein!

4. Einsendung von Manuskripten

Das Manuskript sollte auf DIN-A4-Standardpapier mit Laserdrucker ausgedruckt werden, mit beidseitig breitem Rand, 1½-zeilig. Die Einreichung des Manuskripts erfolgt in einfacher Ausfertigung an den Verlag; eine Einreichung per E-Mail ist erwünscht. Auch bei Einreichung per E-Mail bitte unbedingt ein Manuskript per Post zusenden, da durch die Übertragung Fehler entstehen können!

5. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskripts zur Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

6. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

**Krause & Pacherneegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 0043(0)2231/61258-0
Tel. 0043(0)2231/61258-0
Fax 0043(0)2231/61258-10**

Homepage: www.kup.at/speculum



«Bei der Verhütung zählen wir jetzt Jahre, nicht Tage!»

Das kleinste IUS der Welt^{1,2,...}
auch für junge Frauen!*



- bis zu 3 Jahre zuverlässig verhüten¹
- einfache Einlage^{3,4}
- östrogen-frei und minimal dosiert¹



NEU
jaydess
LEVONORGESTREL 13.5 MG

Referenzen

1 Arzneimittelinformation Jaydess®, Stand Juni 2013, Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, www.swissmedicinfo.ch; **2** Arzneimittelinformation Mirena®, Stand Juli 2013, Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, www.swissmedicinfo.ch; **3** Nelson A, et al. Two Low-Dose Levonorgestrel Intrauterine Contraceptive Systems. A randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2013;122(6):1205-1213. **4** Gemzell-Danielsson K, et al. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena®. *Fertility and Sterility*. 2012;3:616-622.

* Jaydess® wurde bei 1'432 Frauen im Alter zwischen 18 und 35 Jahren untersucht (Phase III); 39% waren Nulliparae⁵

Kurzfachinformation Jaydess®:

Jaydess®: Gestagen abgebendes Intrauterinsystem (IUS) m. 13.5 mg Levonorgestrel (LNG). I: Intrauterine Kontrazeption über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren. **D/A:** Einlage innerhalb 7 d nach Beginn d. Mens.. Auswechseln gegen neues IUS jederzeit. Nicht geeignet zur postkoitalen Schwangerschaftsverhütung. Untersuchung von anderen IUS anhand des durch Ultraschall sichtbaren Silberrings. **Kf:** Anomalien d. Uterus od. d. Zervix; PID; Post-partum-Endometritis; Zervizitis od. Vaginitis; sept. Abort <3 Monaten; Gestagen-abh. Tumore; maligne Erkrank. d. Corpus od. d. Zervix uteri; nicht abgeklärte Vaginalblutungen; immunsuppressive Therapie; akute Lebererkrank. + Lebertumore; SS; Überempfindlichkeit gegen LNG od. Bestandteile d. IUS. **VM:** Siehe wichtige Sicherheitsinformationen. **IA:** Der Metabol. von Gestagenen kann beschleunigt werden durch Arzneimittel, welche eine Enzymind. verurs., v.a. betroffen sind CYP450 Enzyme. Dazu gehören z.B. Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramal, Felbamal, Griseofulvin, Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz, Bosentan + Johanniskrautpräparate. Stoffe, die Arzneim. metabolisierende Enzyme hemmen (z.B. Itraconazol, Ketoconazol), können d. Serum-LNG-Konz. erhöhen. Einfluss dieser Arzneimittel auf d. Wirksamkeit von Jaydess® ist nicht bekannt, er wird jedoch aufgrund der hauptsächlich lokalen Wirkung von Jaydess® nicht als bedeutend eingeschätzt. **SS/S:** SS KI; Anwendung in der Stillzeit möglich. **UW:** Sehr häufig: Vulvovaginitis, Kopfschm., Abdominal-/Beckenschm., Akne/Seborrhoe, Veränd. Blutungen einschl. verstärkter od. abgeschwächter Mens., Schmierblutungen, Oligo- + Amenorrhoe (>50%), Ovarialzysten; Häufig: Infekt. d. oberen Genitraltrakts, depressive Verstimmungen, Migräne, Übelkeit, Alopezie, Dysmenorrhoe, Brustschm./Unwohlsein, Ausstossung d. IUS, Scheidenausfluss. Weitere UW siehe FI. **Liste B:** Stand Juni 2013. Weiterführende Informationen entnehmen Sie bitte der FI auf www.swissmedicinfo.ch. Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. www.verhuetungsinfo.ch; www.jaydess.ch

Wichtige Sicherheitsinformationen zu Jaydess®:

VM: Vor Insertion allg. + gynäkol. Untersuchung inkl. Palpation d. Mammæ + Ausschl. aller KI durchführen. Zervixabstrich durchführen + Behand. von Infektionen muss abgeschl. sein. Ausschl. path. Zustände d. Endometriums. Die Risiken + Vorteile einer IU-Kontrazeption sollten abgewogen werden. Korrekte IUS-Lage ist wichtig für einheitliche Wirkung. Einlage und Entfernung d. IUS kann Schmerzen, Blutungen und vasovagale Reaktionen auslösen. Vorsicht bei Epileptikerinnen. Kontrolle 1-3 Monate nach Einlage + anschl. jährlich; Jaydess® bietet keinen Schutz vor HIV-Infekt. (AIDS) + anderen sexuell übertragb. Krankh.. Unterweisung d. Pat. zur selbstständigen Lagekontrolle des IUS. Erhöhtes Risiko für Perforation b. stillenden Frauen. Wenn Frauen unter Jaydess schwanger werden, ist das rel. Risiko für eine EUG erhöht, insb. bei Anamnese mit EUG, Tuben-OP oder PID; Aufklärung der Pat. über mögliche Symptome (heftige Schmerzen im unt. Abdomen, insb. bei Ausbleiben der Menstruation bzw. Auftreten von Blutung nach Amenorrhoe). **Sofortiges Entfernen der Jaydess® bei:** Auftreten von KI, erstmaliger/verstärkter migräneartiger Kopfschm., fokale Migräne m. asymmetr. Sehverlust; Seh-, Hör-, -Sprach- od. sonstige Wahrnehmungsstörungen + andere Sympt., einer zerebralen Ischämie; Gelbsucht; geschlechtshormon-abh. Neoplasien; stärkerer Blutdruckanstieg; schwere arterielle Erkrank. z.B. Schlaganfall, Herzinfarkt; tiefe Venenthrombose od. Lungenembolie. Gemäss neuester Daten ist d. Risiko für VTE- + ATE-Erkrank. unter Gestagen-Monopräparaten (wie Jaydess®) vermutlich nicht erhöht. Bei Thrombose sollte d. Entfernung des IUS + geeignete alternative, nichthormonale Kontrazeptionsmethoden in Betracht gezogen werden. Betr. Symptome/Risikofaktoren siehe FI. L.CH.WHC.01.2014.0557-DE/FR/IT.