

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen



Gasteditorial:

**Über die Abwertung der eigentlichen ärztlichen Leistung
in einer industrialisierten Medizin**

Chronische Plazentainsuffizienz

Screening im ersten Trimenon: Combined Test und NIPT

Zwillinge – nicht ein-fach!

**Schwangerschaft
und rheumatische Erkrankungen – RHEPRO**



Science For A Better Life



ICH WILL ZUVERLÄSSIGE VERHÜTUNG OHNE SCHRECK- MOMENTE*

KYLEENA – DIE **NEUE** NIEDRIG-
DOSIERTE 5-JAHRES-ALTERNATIVE

0,29 NIEDRIGSTE
TÄGLICHE
HORMONDOSIS

5-Jahres-Pearl-Index**1 erhältlich in einem 5-Jahres-IUS¹⁻³

KLEINER T-KÖRPER
MIT SCHMALEM,
FLEXIBLEM
INSERTIONSRÖHRCHEN^{1,4}



* Aufgrund einer vergessenen Pilleneinnahme.

** Der 1-Jahres-Pearl-Index betrug 0,16 (95%-Konfidenzintervall 0,02–0,58) und der 5-Jahres-Pearl-Index lag bei 0,29 (95%-Konfidenzintervall 0,16–0,50). Die Versagerquote betrug nach einem Jahr ungefähr 0,2 %, die kumulative Versagerquote lag nach 5 Jahren bei 1,4 %.

1. Bayer. Kyleena Fachinformation, Stand Oktober 2016 2. Bayer. Mirena Fachinformation, Stand März 2016. 3. Austria Codex, Stand November 2016. 4. Nelson A et al. Obstet Gynecol 2013;122:1205-1213.

FKI befindet sich auf Seite 25

 **Kyleena**TM

19,5 MG Intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem
LEVONORGESTREL

5 years. Low dose.

NEU

G. Maio

Gasteditorial: Über die Abwertung der eigentlichen ärztlichen Leistung
in einer industrialisierten Medizin Seite 5

P. Pateisky, K. Chalubinski

Chronische Plazentainsuffizienz – Gemeinsame Basis bei Präeklampsie
und intrauteriner Wachstumsretardierung und mögliche frühzeitige Detektion..... Seite 8

E. Krampfl-Bettelheim

Screening im ersten Trimenon:
Combined Test und Untersuchung der zellfreien DNA (NIPT)..... Seite 14

M. Stammler-Safar

Zwillinge – nicht ein-fach! Seite 18

K. Rosta, A. Puchner

Schwangerschaft und rheumatische Erkrankungen –
Einführung eines österreichischen Registers (RHEPRO)..... Seite 21

RUBRIKEN**Pharma-News**

Kyleena – Neues 5-jähriges Intrauterinsystem von Bayer in Österreich Seite 24

Hinweise für Autoren Seite 26

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: Wallig Ennstaler Druckerei und Verlag Ges.m.b.H., A-8962 Gröbming, Mitterbergstraße 36
Erscheinung: bis zu 4× jährlich
Sponsor dieser Zeitschrift ist die Fa. Bayer Austria
Abonnementwünsche und Adressenänderungen:
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.
Zur leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

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.

— HOFBURG JAHRES TAGUNG WIEN —

14. -17.06.2017

© mauritius images / age / ScottD

JETZT ONLINE
ANMELDEN UNTER
WWW.OEGGG.AT

WISSENSCHAFTLICHE HAUPTTHEMEN

- Einfluss der Migration auf die Frauenheilkunde und Geburtshilfe
- Endokrinologie – von der Pille bis zur Menopause
- Osteoporose
- Eklampsie
- Das unerkannte Karzinom
- Genitale Fehlbildungen in der Kinder- und Jugendgynäkologie

KONTAKT

Tagungsanmeldung, Hotelreservierung,
Fachausstellung und Sponsoring

Mondial Congress & Events **Mondial**
Lisa Widhalm, Christina Pritz, Cornelia Schreiner
A-1040 Wien, Operngasse 20b

Telefon: +43 |0| 1 58804 0
Fax: +43 |0| 1 58804 185
E-mail: oeggg2017@mondial-congress.com
Website: www.mondial-congress.com/gyn17

ANKÜNDIGUNG
OEGGG GEMEINSAM MIT DER BGGF



Gasteditorial

Über die Abwertung der eigentlichen ärztlichen Leistung in einer industrialisierten Medizin

G. Maio

Seit einigen Jahren wird das Gesundheitssystem im stationären wie im ambulanten Bereich so aufgebaut, als ginge es gar nicht um die ärztliche Erfahrung, die ärztliche Kompetenz, sondern um den Einsatz von klar bestimmbaren Algorithmen. Immer mehr etabliert sich dann ein Verständnis von Medizin, das reduziert wird auf die Einhaltung von Protokollen, Ablaufplänen und einer Fülle an Dokumentationen und Leistungsnachweisen – und Kontrollen. All das, was nicht gemessen werden kann, fällt aus dem Raster der Bewertung heraus. Und kontrolliert wird nur das Messbare. Man spricht heute von Output-Orientierung, von Leistungspaketen, man spricht von Produktbildungsprozessen und Ablaufoptimierungen. Das mag alles wichtig sein, aber all das erinnert eher an einen Betrieb, wo es gar nicht um Menschen, sondern um die Herstellung von Gegenständen geht. Wäre aber das, was der Arzt leistet, einfach eine Produktion, dann müsste der Arzt einfach nur wissen, wie der Schaltplan aussieht, er könnte nach Gebrauchsanweisung vorgehen. Bei der Behandlung von Patienten hingegen kann es nicht um Gebrauchsanweisungen gehen, sondern es geht um synthetisches Denken, um Erfahrung, um Sorgfalt, innere Ruhe und um Fingerspitzengefühl. Die Qualität des Behandeln liegt nicht wie bei der Produktion im perfekten Schema, sondern im behutsamen Herausfinden des dem Kranken Dienlichen. Es geht um nichts anderes als um den Wert der Umsicht und Behutsamkeit. Dass genau dieser Wert heute entlegitimiert wird, ihm keinerlei Bedeutung mehr beigemessen wird, liegt an der grundlegend falschen Konzeption einer Medizin als Produktionsbetrieb. Nur vor dem Hintergrund eines so falschen Denkens können wir auch verstehen, warum in der moder-

nen Medizin heute so selbstverständlich falsche Anreize gesetzt und auch falsche Kontrollsysteme eingeführt werden, die unweigerlich reduktionistisch sind. Durch den verhängten Kontrollimperativ, den man aus der Industrie entlehnt hat, werden die Ärzte zwar ständig kontrolliert, aber de facto wird ihre eigentliche Leistung in dem industrialisierten System überhaupt nicht erfasst.

Wenn die ärztliche Leistung ein Produktionsprozess wie in der Industrie sein soll, dann bedeutet dies ja nichts anderes, als dass man die ärztliche Betreuung auf die Addierung von Vollzügen reduziert. Im Vollzug ist aber all das, was ein Arzt tatsächlich geleistet hat, gar nicht enthalten. Die Fokussierung auf den Vollzug bedeutet eine Entwertung der eigentlichen Leistung des Arztes. Die Leistung der Ärzte wird im Zuge der Industrialisierung der Medizin illegitimweise auf den dokumentierbaren Eingriff reduziert und der dem Eingriff vorausgehende Prozess des sich an die Diagnose Herantastens, der Prozess der vielen informellen Gespräche, der Prozess des Nachdenkens, all das wird nicht in Anschlag gebracht. Je mehr man die Ärzte allein nach der Zahl der Eingriffe und der dokumentierbaren Parameter bewertet, desto mehr werden sie Zug um Zug selbst vergessen, dass sie eigentlich jeden Tag mehr leisten als abgebildet wird. Und weil sie das nicht mehr präsent haben, sind sie viel anfälliger, in die Ausweitung der Menge zu flüchten. Ich meine aber, sie bräuchten nicht zu flüchten, sondern müssten mit Rückgrat ihre Qualifikation verteidigen.

Die Kernqualifikation eines Arztes liegt im gekonnten Umgang mit Komplexität, in der Bewältigung von Unsicherheit, im professionellen Umgang mit Unwägbarkeiten

und durch diese Qualifikationen hindurch letzten Endes in der sorgsamten Erkundung dessen, was für den konkreten Patienten das Beste ist. All diese Abwägungsprozesse machen die Leistung des Arztes aus und sie zeigen auf, dass der Arzt, um ein guter Arzt zu sein, jeden Tag Probleme lösen muss und jeden Tag sich etwas einfallen lassen muss, um dem jeweils unverwechselbaren Patienten gerecht zu werden.

Die Tätigkeit des Arztes kann also nicht einfach auf die Organisation eines reibungslosen Ablaufs reduziert werden, weil Ärzte eben nicht einfach die ausführenden Hilfskräfte für von außen vorgegebene Prozesse oder Vollzugsagenten von übergestülpten Unternehmenszielen sind, sondern sie sind gefordert, in der Begegnung mit dem kranken Menschen patientengerecht – und das heißt singuläre – Entscheidungen zu fällen. In den allermeisten Fällen handelt es sich um Situationen der Unsicherheit, Situationen, in denen es um einen Umgang mit Wahrscheinlichkeiten geht und nicht um einen Umgang mit absoluten Sicherheiten. Und weil die Situationen daher immer einen Rest an Unbestimmtheit übriglassen, gerade deswegen braucht der Arzt, um situationsgerecht zu entscheiden, einen Ermessensspielraum.

Er braucht eine Entscheidungsfreiheit, die ihm erlaubt, eine gute Abwägung vorzunehmen, eine Abwägung, die von vornherein primär auf den Patienten ausgerichtet ist und nicht auf die Kongruenz mit einer Leitlinie oder mit vorgegebenen Algorithmen oder mit den Dokumentationspflichten. Dieser Ermessensspielraum wird den Ärzten weggenommen, weil das System nicht verstanden hat, was ärztliche Betreuung wirklich ist.

Je mehr Medizin als Produktionsprozess betrachtet wird, desto mehr wird Aktionismus befördert, das Machen belohnt, das Zuhören bestraft, die Interventionszeit berechnet, die Beratungszeit übersehen, die Steigerung des Durchlaufs zum Wert erhoben und die Behutsamkeit und Sorgfalt als etwas angesehen, was den schnellen Durchlauf behindert.

Die Fähigkeit zur reflektierten Abweichung vom statischen Modell macht die ärztliche Kunst aus und je mehr die Ärzte daraufhin überprüft werden, ob die Modelle auch eingehalten werden, desto mehr

empfinden sie dies zu Recht als eine Bevormundung, weil sich die Güte der ärztlichen Therapie nicht aus der Eins-zu-eins-Übertragung abstrakter Modelle ergeben kann, sondern nur aus der erfahrungsgesättigten Einzelentscheidung. Die Leitlinien, die Vorgaben, sie können nur eine Richtschnur geben, sie können dem Arzt die individuelle Entscheidung nicht abnehmen. Sie sind eben eine Stütze und nicht der Weisheit letzter Schluss.

Etwas Grundlegendes wird hier deutlich. Die Gefahr des Aktionismus ergibt sich unter anderem aus dem System. Sie ergibt sich dort, wo den Ärzten nicht mehr erlaubt wird, nach ärztlich-medizinischen Gesichtspunkten zu entscheiden, sondern wo ihnen durch entsprechende Anreize suggeriert wird, dass die medizinische Logik korrigiert werden muss. Aber das ist grundlegend falsch. Zur ärztlichen Logik gehören nicht primär Effizienz, Output und Beschleunigung, sondern Sorgfalt, Ruhe, Weitblick, Geduld und Reflexivität. Zur ärztlichen Logik gehört ein ganzheitliches Denken, ein Wille, zunächst den ganzen Menschen sehen zu wollen, bevor man als Arzt eine Diagnostik ansetzt. Wie soll ein Arzt heute in großen Zusammenhängen denken, wenn die gesamte Organisation der modernen Medizin so ist, dass dieses reflexive Vorgehen überhaupt nicht vorgesehen ist und derjenige, der diese dennoch in Anschlag bringt, nicht als Prototyp des guten Arztes angesehen wird, sondern eher als jemand, der den ganzen Betrieb nur aufhält? Daher sind die Ärzte selbst dazu aufgerufen, zu verdeutlichen, worin ihre eigentliche Leistung besteht. Die Ärzte selbst müssten mit Entschiedenheit verdeutlichen, dass das, was der hilfsbedürftige kranke Mensch zu Recht von ihnen erwartet, etwas anderes ist, als das politische System gegenwärtig aus den Ärzten machen möchte.

Das gegenwärtige System begünstigt die einfachen Lösungen, es begünstigt das algorithmische Denken im Sinne einer Komplexitätsreduktion. Das mag manchmal vernünftig sein, aber für die allermeisten Patienten ist die Komplexitätsreduktion verhängnisvoll. Je mehr das System in die beschriebene Richtung drängt, desto mehr werden Ärzte vom System her davon abgehalten, sich um die komplexen Patienten zu kümmern. Dies ist jedoch genau das Gegenteil dessen, was wir in Zukunft brauchen, weil die Zukunft der Medizin eine Medizin

der Komplexität sein wird. Die zukünftigen Patienten werden zu einem großen Teil chronisch kranke und alte Patienten sein, die mehr als je zuvor echte ärztliche Qualität benötigen, und das heißt nicht weniger als die Fähigkeit, Komplexität zu bewältigen und sie gerade nicht zu simplifizieren.

Daher sollten sich die Ärzte von den politischen Vorgaben nicht auf die Rolle von Vollzugsagenten vorgegebener Ablaufpläne reduzieren lassen. Im Interesse ihrer Patienten müssen die Ärzte zum Ausdruck bringen, dass die Medizin der Zukunft nur dann eine qualitativ hochwertige Medizin sein kann, wenn sie ganz andere Werte hochhält, als sich die gegenwärtige politische Agenda auf ihre Fahnen schreibt. Eine gute Medizin kann es nur geben, wenn sie auf Werte setzt wie Sorgfalt als Ergänzung zur Schnelligkeit, Geduld als Ergänzung zur Effizienz, Beziehungsqualität als Ergänzung zur Prozessqualität. Vielleicht lässt sich die Qualität der Medizin auch auf die Formel bringen, dass es in jedem Gespräch mit dem Patienten nur darum gehen kann, Sachlichkeit und Zwischenmenschlichkeit, Evidenz und Beziehung zusam-

menzuführen. Das eine geht nicht ohne das andere und für beide Säulen muss die Medizin kämpfen, nicht allein für die Säule, die politisch hochgepriesen wird, sondern auch für die Säule, die doch eigentlich die Säule war, deretwegen man sich einst entschieden hat, Arzt zu werden.

Das Grundproblem der modernen industrialisierten Medizin besteht darin, dass die Ärzte ihre eigentliche Leistung jeden Tag unter Wert verkaufen und deswegen glauben, sich dem System beugen zu müssen und aktivistisch zu werden. Man darf sich aber den Blick auf den Kern der ärztlichen Leistung, die jeden Tag unsichtbar vollzogen wird, durch die irrationalen Vorgaben nicht versperren lassen.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Giovanni Maio, M.A. phil.

Lehrstuhl für Medizinethik

Direktor des Instituts für Ethik und Geschichte der Medizin

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

D-79104 Freiburg i.Br., Stefan-Meier-Straße 26

E-Mail: maio@ethik.uni-freiburg.de

Chronische Plazentainsuffizienz – Gemeinsame Basis bei Präeklampsie und intrauteriner Wachstums- retardierung und mögliche frühzeitige Detektion

P. Pateisky, K. Chalubinski

Eine placentare Dysfunktion, die eine chronische Plazentainsuffizienz nach sich zieht, nimmt eine zentrale Rolle bei wesentlichen Schwangerschaftskomplikationen ein, vor allem bei der Präeklampsie sowie der intrauterinen (fetalen) Wachstumsretardierung („intrauterine growth retardation“ [IUGR]).

Ursachen der chronischen Plazentainsuffizienz

Eine Gemeinsamkeit vieler schwangerschaftsassoziierter Pathologien ist, dass deren pathophysiologisch zugrunde liegenden Veränderungen sich bereits ab dem 1. Trimenon beginnend entwickeln. Die Zeit der Trophoblasteninvasion zwischen der Schwangerschaftswoche (SSW) 12+0 bis ca. 24+0 definiert wesentlich die Qualität der Plazentaimplantation. In diesem Zeitraum werden auch die maternalen Spiralarterien in Gefäße mit niedrigem Widerstand und hoher Flussrate transformiert. Die Mechanismen, die einer chronischen placentaren Insuffizienz zugrunde liegen, können durch bereits präpartal bestehende Erkrankungen der Mutter – insbesondere eine vorbestehende hypertensive Erkrankung, Diabetes mellitus Typ I und Erkrankungen des entzündlich-rheumatischen Formenkreises – getriggert werden. Idiopathische Fälle von chronischer placentarer Insuffizienz treten jedoch ebenso auf. In den letzten Jahren entwickelte sich zunehmend das Konzept der ischämisch veränderten Plazenta mit in Folge einer chronischen Plazentainsuf-

fizienz als die gemeinsame Grundlage von drei wichtigen Pathologien der Gestationsperiode, nämlich der Präeklampsie, der intrauterinen Wachstumsretardierung und der vorzeitigen Plazentalösung.

Präeklampsie

Eine Präeklampsie betrifft ca. 5–8 % aller Schwangerschaften weltweit und ist die Ursache für einen Großteil der globalen maternalen und perinatalen Morbidität und Mortalität. Die pathophysiologische Grundlage bildet eine abnormal flache Trophoblasteninvasion der maternalen uterinen Spiralarterien in der Frühschwangerschaft. Dies resultiert in einer Reduktion des maternalen Blutflusses in das utero-placentare Gefäßbett und mündet somit schließlich in einer chronischen placentaren Hypoxie während des gesamten Schwangerschaftsverlaufs. Reaktiv kommt es zur Freisetzung von anti-angiogenetischen Faktoren (insbesondere „soluble fms-like tyrosine kinase 1“ [sFlt-1]) aus der Plazenta in die maternale Zirkulation, was zu einer allgemeinen endothelialen Dysfunktion führt. Auf Basis dieser kommt es zu einem hohen Blutdruck, einer renalen Dysfunktion sowie Proteinurie und Ödembildung als Ausdruck einer erhöhten vaskulären Permeabilität. Obwohl nur ungefähr 10 % der Präeklampsien vor der Schwangerschaftswoche 34+0 auftreten (frühe Präeklampsien), sind diese wesentlich für die erhöhte perinatale Morbidität und Mortalität bei dieser Erkrankung verantwortlich. Somit ist

Tabelle 1: Zusammenfassende orientierende Übersicht über Risikofaktoren für eine intrauterine Wachstumsretardierung und/oder Präeklampsie auf Basis einer Plazentainsuffizienz.

Chronische Plazentainsuffizienz			
Maternale Ursachen	Fetale Ursachen	Plazentare Ursachen	Umwelt; „epigenetisch“
– Kardiovaskuläre Erkrankungen (Hypertonie, Diabetes mellitus) – Rheumatische Erkrankungen (SLE/APS) – Uterusfehlbildungen – Schwere Anämie	– Chromosomale Veränderungen – Intrauterine Infektionen – Fehlbildungen – Mehrlinge	– Gestörte Trophoblasteninvasion – Gefäßanomalien – Rezidiv. plazentare Blutungen – Nabelschnuranomalien	– Chronische Mangelernährung (IUGR!) – Drogen/Medikamente (z. B. Nikotin)

es äußerst wichtig, Schwangere mit einem Risiko für die frühen Verlaufsformen rechtzeitig zu identifizieren und einer adäquaten Diagnostik und Überwachung zuzuführen.

Intrauterine Wachstumsretardierung

Die IUGR beschreibt allgemein das Nichterreichen des genetisch determinierten Wachstumspotenzials eines Fetus. Eine Plazentainsuffizienz wird als häufigste Ursache (bis zu 30 %) für das Auftreten einer IUGR angesehen, jedoch müssen andere mögliche Ursachen im Rahmen der differenzialdiagnostischen Abklärung bedacht werden. Die am weitesten verwendete Definition zur Diagnose eines „Small for gestational age“- (SGA) Fetus (und somit Grundlage vieler Leitlinien) ist ein Abfall des fetalen Gewichtes unter die 10. Perzentile der entsprechenden Schwangerschaftswoche. Ein Großteil der als SGA definierten Feten ist konstitutionell kleiner und zeigt sonst keinerlei Auffälligkeiten (bis zu 70 %). Die Abgrenzung zur placentationsbedingten IUGR mit erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsraten erfolgt mittels Evaluierung der fetomaternalen Zirkulation (pathologische Dopplerflussmuster beim Fetus). Die Messung des fetalen Abdomenumfanges (ein Abfall unter die 10. Perzentile) ist einer der zuverlässigsten Diagnoseparameter, aber auch ein plötzlicher Abfall des Wachstums im Bereich der Perzentilenkurven von höheren Perzentilenbereichen auf niedrigere Perzentilenbereiche kann eine Plazentainsuffizienz anzeigen.

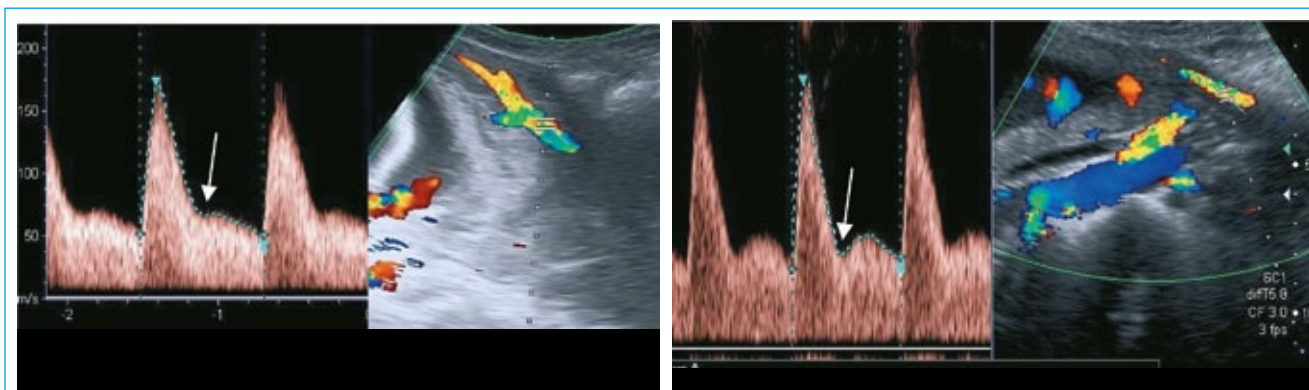
Leider ist die genaue Abgrenzung zwischen SGA und IUGR oftmals unzureichend

in der Literatur beschrieben, was teilweise zu einer fälschlich-synonymen Verwendung der beiden Bezeichnungen führt.

Gemeinsamkeiten von Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsretardierung auf Basis einer chronischen Plazentainsuffizienz

Die Krankheitsbilder der Präeklampsie und der IUGR sind häufig charakterisiert durch eine utero-plazentare Minderperfusion gefolgt von einer chronischen Hypoxie und einer plazentaren Ischämie. Somit kann eine chronische Plazentainsuffizienz als Ursache für relevante geburtshilfliche Krankheitsbilder gesehen werden, welche allesamt häufig zu Frühgeburten führen. Die Präeklampsie und die IUGR verkomplizieren zusammen 10–15 % aller Schwangerschaften. Bis zu 58,6 % der Schwangeren mit einer schweren frühen Präeklampsie entwickeln zusätzlich eine fetale IUGR. Umgekehrt wird bei ca. 15 % der Patientinnen mit einer IUGR im Verlauf auch eine Präeklampsie diagnostiziert. Bei den Spätformen der Präeklampsie ist das fetale Wachstum oft nur minimal beeinträchtigt und es stehen maternale Symptome im Vordergrund. Dies impliziert eine weniger stark ausgeprägte Störung der Plazenta-implantation als bei den Frühformen. Eine plazentare Dysfunktion in der Schwangerschaft kann für das Kind zusätzlich auch spätere Gesundheitsrisiken wie die Entwicklung einer Hypertonie im Erwachsenenalter bedingen.

Anlässlich der teils stark überlappenden Risikofaktoren (Tab. 1) für das Auftreten insbesondere einer frühen Präeklampsie und einer intrauterinen Wachstumsretardierung könnten die etablierten Risiken,



1. Beispiel einer physiologischen Dopplerkurve (links) und einer pathologischen Dopplerkurve mit dem typischen „Notching“ (postsystolische Inzisur) der Arteria uterina in der SSW 24+0.

die für ein Präeklampsiescreening im 1. Trimenon herangezogen werden, allgemein als Risikoabschätzung für das Auftreten einer chronischen Plazentainsuffizienz (Präeklampsie und/oder IUGR) gesehen werden (Tab. 2). Das Auftreten einer Schwangerschaftskomplikation auf dem Boden einer Plazentainsuffizienz erhöht auch das Risiko, in der nächsten Schwangerschaft eine diesbezügliche Komplikation zu entwickeln (frühe Präeklampsie, IUGR oder vorzeitige Plazentalösung).

Ein seit Jahren wichtiger Eckpunkt der frühzeitigen sonographischen Erkennung potenziell gefährdeter Schwangerschaften ist die Untersuchung der Strömungsindizes mittels Doppler der Arteriae uterinae (AU) im 1. Trimenon. Die eingeschränkte mütterliche Perfusion des intervillösen Raumes und die mangelhafte Angiogenese mit lokaler Plazentaischämie führen zur konsekutiven Verschlechterung der utero-plazentaren Blutdistribution. Dies zeigt sich mit einer Erhöhung der Strömungswiderstände in den AU und dem oftmals hinzukommenden typischen „Notching“ (postsystolische Inzisur der Dopplerkurve; Abb. 1).

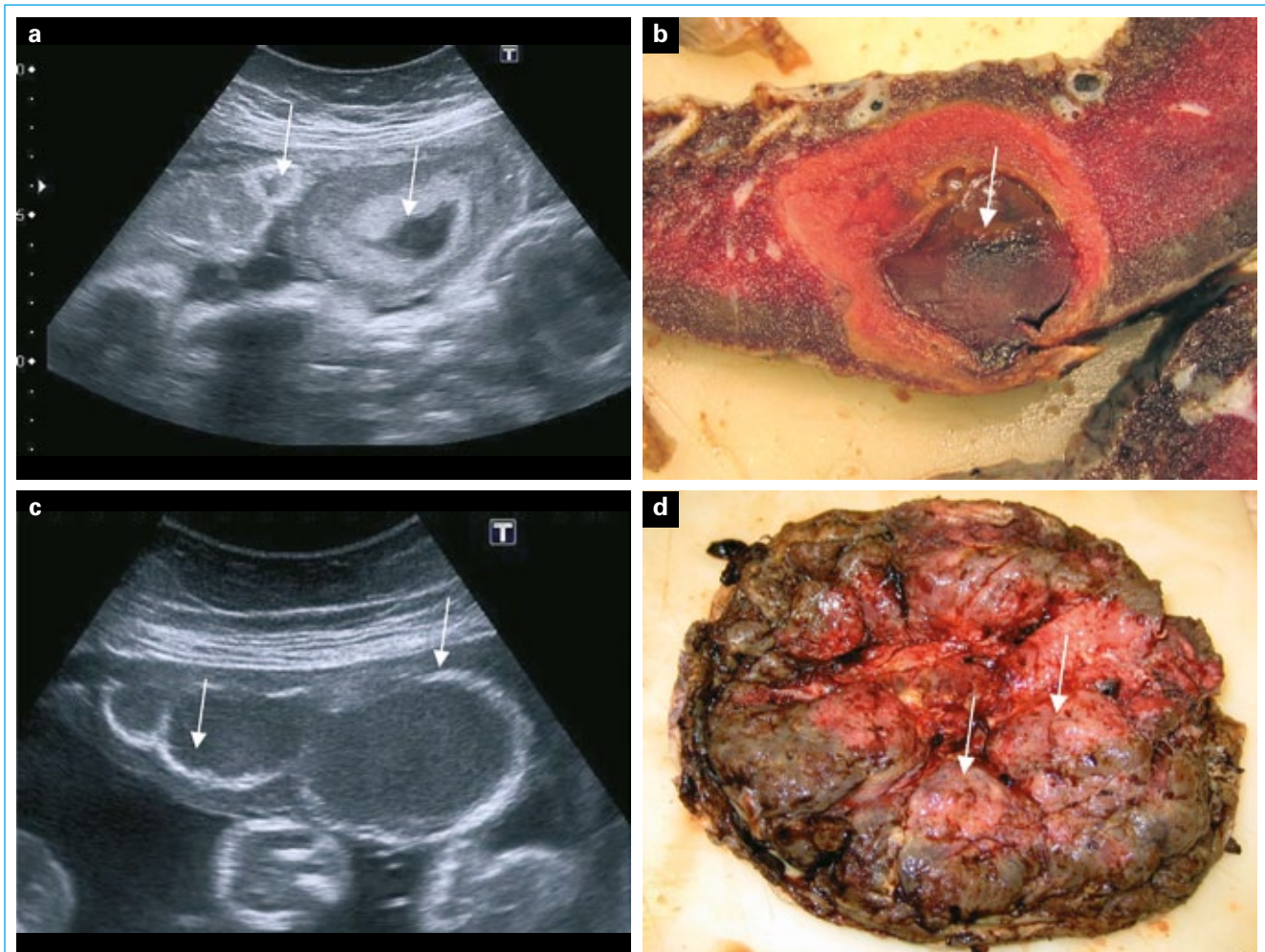
Eine placentare Insuffizienz äußert sich in sowohl grob-strukturellen Auffälligkeiten als auch histopathologischen Veränderungen der Plazenta. Sonographische Auffälligkeiten bei Routineuntersuchungen (wie zum Beispiel placentare Infarktareale; Abb. 2) sollten hier Grund für eine weitere Abklärung der Mutter und des Fetus sein. Die Tabelle 3 bietet einen Überblick über mögliche sonographisch diagnostizierbare Plazentaveränderungen.

Tabelle 2: Risikofaktoren für das Auftreten einer Präeklampsie; hilfreich bei der Risikoeinschätzung auf das Vorliegen einer allgemeinen chronischen Plazentainsuffizienz. PE: Präeklampsie; PA: „placental abruption“ (vorzeitige Plazentalösung).

Risikofaktoren für Präeklampsie	
Hohes Risiko	Moderates Risiko
– Frühere Präeklampsie/frühe IUGR – Chronische Hypertonie – Chronische Nierenerkrankung – Vorbestehender Diabetes mellitus – Thrombophilie/SLE – Mehrlingsgravidität	– Maternales Alter > 35 Jahre – Primiparität – Ethnizität – Konzeptionsart – Familienanamnese pos. für IUGR/PE (PA)

Neuere Ansätze zur frühzeitigen Detektion einer Präeklampsie und einer intrauterinen Wachstumsretardierung auf Basis einer Plazentainsuffizienz

Das bereits seit Längerem bestehende Konzept des Screenings auf eine Präeklampsie im 1. Trimenon (Erkennungsrate von bis zu 93 %) umfasst die Messung der Doppler der AU, des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) und biochemischer Marker im Blut (PAPP-A und PlGF). Der hohe negative Vorhersagewert sowohl für eine frühe Präeklampsie als auch für eine schwere IUGR von über 97 % macht diese Untersuchung so wertvoll. Eine Persistenz von pathologischen AU-Dopplersignalen (mittlerer Pulsatilitätsindex [PI] über der 95. Perzentile) im 2. Trimenon sollte eine weite-



2. Beispiele für sonographische Auffälligkeiten, die auf eine vorliegende Plazentainsuffizienz hinweisen können. Mit den Pfeilen sind die morphologischen Auffälligkeiten gekennzeichnet. **(a)** Sichtbare, frischere Infarktareale mit zentraler Einblutung und umgebenden fibrinösen Ablagerungen. **(b)** Makroskopischer Schnitt durch eine Plazenta mit hämorrhagischem Infarktareal. **(c)** Multiple placentare Fibrinablagerungen als Ausdruck chronisch-degenerativer Prozesse. **(d)** Makroskopisches Bild zu (c).

re dopplersonographische Evaluierung des Fetus nach sich ziehen. Eine Wiederholung der AO-Strömungsmessungen in späteren Schwangerschaftswochen (SSW 19–

Tabelle 3: Sonographisch erkennbare, placentare Auffälligkeiten potenziell hinweisend auf eine chronische Plazentainsuffizienz. Diese sind insbesondere bei schweren und frühen Manifestationen vorhanden.

Sonographische Auffälligkeiten
– Infarktareale: multipel, zentral und/oder groß, peripher
– Lakunen/Einblutungszonen
– Kalzifizierte Areale
– Veränderte Oberflächen/Volumenratio
– Akute/chronische Lösungszeichen (z. B. subplacentares Hämatom)

24+0 und SSW 30–34+0) kombiniert mit maternalen Risikofaktoren erhöht deutlich die Detektionsrate insbesondere der frühen Formen der Präeklampsie (68–88 % je nach Entbindungszeitpunkt). Die diesbezügliche Vorhersage für eine Präeklampsie nach der SSW 37+0 liegt nur mehr bei einer Detektionsrate um die 40 %.

Bei Plazentainsuffizienz sind die maternal zirkulierenden sFlt-1-Werte bereits ungefähr 1 Monat vor dem Einsetzen klinischer Symptome signifikant erhöht.

In den letzten Jahren ist durch die Möglichkeit der Bestimmung von Angiogenese-Antiangiogenesefaktoren ein wesentlicher Zusatzmarker zur Prädiktion und Diagnose einer Präeklampsie hinzugekommen. Im Verlauf einer unkomplizierten Schwanger-

schaft bleiben die sFlt-1-Level bis ca. SSW 22+0 bis 24+0 stabil niedrig und steigen dann langsam konstant an. Im Gegensatz dazu steigen die PLGF-Werte („placental-like growth factor“) langsam im 1. und 2. Trimenon an bis zu einem Maximum zwischen SSW 29+0 bis 33+0 und fallen dann wieder bis zur Entbindung ab.

Durch die Bestimmung des sFlt-1/PLGF-Quotienten bei pathologischem AU-Dopppler im 2. Trimenon kann eine weitere Risikoadaptierung für das Auftreten einer Präeklampsie (bzw. allgemeinen Plazentainsuffizienz) erfolgen. Zusätzlich ermöglicht dieser Marker ein selektiveres Monitoring von Patientinnen durch erhöhte Werte deutlich vor der klinischen Manifestation. Bei einem Quotienten zwischen 38–85/110 besteht ein hohes Risiko, in den darauffolgenden 4 Wochen eine Präeklampsie zu entwickeln, und deshalb sollte der Wert nach 1–2 Wochen kontrolliert werden.

Zusätzlich gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass der sFlt-1/PLGF-Quotient auch bei der IUGR mit oder ohne begleitende Präeklampsie erhöht ist. Diese Veränderungen konnten teilweise 5–8 Wochen vor der Entbindung bei IUGR nachgewiesen werden. Die Kombination von maternalen Risikofaktoren mit repetitiven AU-Strömungsmessungen und der Bestimmung des sFlt-1/PLGF-Quotienten im Verlauf der Schwangerschaft kann zur Risikostratifizierung und zum Monitoring herangezogen werden.

Die Fähigkeit kombinierter Screeningverfahren, eine Präeklampsie und/oder eine IUGR zu erkennen, ist wesentlich besser für frühe Verlaufsformen der Erkrankungen. Eine Untersuchung in Schwangerschafts-

woche 22+0 mit der Kombination von mittlerem arteriellem Blutdruck, dem uterinen PI und der Bestimmung von PLGF kann zu 98 % Fälle einer frühen Präeklampsie entdecken, jedoch nur zu 33–70 % Fälle von späteren Präeklampsien oder Präeklampsien um den Geburtstermin.

Basierend auf den neuesten Erkenntnissen und Expertenmeinungen könnte der Marker sFlt-1/PLGF-Ratio in Zusammenschau mit Ultraschallauffälligkeiten als Indikator für eine Plazentainsuffizienz allgemein gesehen und nicht rein für die Präeklampsie-Diagnostik verwendet werden. Nach wie vor ist es schwierig, das optimale Zeitfenster für ein Screening festzulegen aufgrund des gegenläufigen Verhältnisses von Häufigkeit des Auftretens insbesondere einer Präeklampsie (kumulativ häufiger in späterem Gestationsalter) und den Stärken der angewendeten Prädiktionsmethoden (bessere Vorhersagekraft für frühe Präeklampsie und/oder IUGR). Somit sind diese kombinierten Prädiktions- bzw. Detektionsmodelle Gegenstand intensiver Untersuchungen, um einerseits die Erkennungsraten zu optimieren und andererseits, adaptiert auf Risikogruppen, die besten Kontrollintervalle festzusetzen.

LITERATUR: bei der Verfasserin

Korrespondenzadresse:

*Dr. Petra Pateisky
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: petra.pateisky@meduniwien.ac.at*

Zusammenfassung

- Die Plazentainsuffizienz stellt eine wesentliche Grundlage für das Auftreten einer Präeklampsie und/oder für die Entwicklung einer IUGR, insbesondere vor der SSW 34+0, dar.
- Eine sonomorphologisch auffällige Plazenta kann auf Schwangerschaftspathologien hinweisen bzw. begleitet diese häufig, insbesondere bei frühen und schweren Verlaufsformen.
- Bei Schwangeren mit einem diesbezüglich erhöhten klinisch-anamnestischen Risikoprofil lässt sich mithilfe von Doppleruntersuchungen der Aa. uterinae im 1. Trimenon ein Risikokollektiv herausfiltern und durch Verlaufskontrollen im 2. und 3. Trimenon kann eine sich manifestierende Plazentainsuffizienz frühzeitig erkannt werden.
- Bei Risikopatientinnen scheint, neben der Überwachung des fetoplazentaren Kreislaufs, eine Bestimmung des sFlt-1/PLGF-Quotienten sinnvoll, welcher die Einschätzung maternaler und fetaler Komplikationen ermöglicht.
- Die derzeitigen Früherkennungsmodelle haben alle eine bessere prädiktive Aussagekraft für das Auftreten einer Präeklampsie bis zur SSW 34+0 und einer frühen IUGR.
- Ein kombiniertes Risikoscreening mittels Strömungsmessungen der Aa. uterinae und repetitiver Bestimmung des sFlt-1/PLGF-Quotienten unter Einbeziehung des Gestationsalters ermöglicht die Prädiktion von Erkrankungen, welche aus einer chronischen Plazentainsuffizienz resultieren.

**Symposium der Abteilung für
Geburtshilfe und Fetomaternale Medizin
Medizinische Universität Wien
31.03.2017**

Hörsaalzentrum des AKH Wien, Ebene 8, Hörsaal 2
Eintritt frei!

**Diagnostik und Fetalchirurgie
der Myelomeningocele**

09:00–09:15	Begrüßung und Einführung zum Thema	P. Husslein
Vorsitz: M. Langer		
09:15–09:30	Sonographische Diagnostik von Neuralrohrdefekten	D. Bettelheim
09:30–10:00	Pränatale MRT zur Diagnostik von Neuralrohrdefekten	D. Prayer
10:00–10:30	Postnatale neurochirurgische Versorgung und Langzeit-Follow-up	Th. Czech
10:30–11:00	Kaffeepause	
Vorsitz: M. Metzelder		
11:00–12:00	Fetalchirurgie bei Myelomeningocele inkl. Videopräsentation	M. Meuli
12:00–12:30	Blasenentleerungsstörungen bei MMC	A. Springer
12:30–12:45	Medizinethische Beratung: Fetalchirurgie vs. Postnatalchirurgie vs. Schwangerschaftsabbruch	M. Langer
12:45–13:00	Zusammenfassung und Verabschiedung	

Vorsitzende und Referenten

Univ.-Prof. Dr. Dieter Bettelheim
Abteilung für Geburtshilfe und Fetomaternale
Medizin, MUW

Univ.-Prof. Dr. Thomas Czech
Universitätsklinik für Neurochirurgie, MUW

Univ.-Prof. Dr. Peter Husslein
Abteilung für Geburtshilfe und Fetomaternale
Medizin, MUW

Univ.-Prof. Dr. Martin Langer
Abteilung für Geburtshilfe und Fetomaternale
Medizin, MUW

Univ.-Prof. Dr. Martin Metzelder
Abteilung für Kinderchirurgie, MUW

Univ.-Prof. Dr. Martin Meuli
Chirurgische Klinik am Kinderspital Zürich, Univer-
sität Zürich

Univ.-Prof. Dr. Daniela Prayer
Abteilung für Neuroradiologie und Muskuloskelet-
tale Radiologie, MUW

Univ.-Doz. Dr. Alexander Springer
Abteilung für Kinderchirurgie, MUW

Beim Besuch der Veranstaltung können 4 DFP-Fortbildungspunkte erworben werden.

Screening im ersten Trimenon: Combined Test und Untersuchung der zellfreien DNA (NIPT)

E. Kramp-Bettelheim

Zusammenfassung

Vor 20 Jahren publizierte Denis Lo erstmals über zellfreie DNA-Fragmente kindlichen Ursprungs im Serum einer Schwangeren. Daraus wurde ein Screening-Test auf fetale Trisomie 21 entwickelt, der seit 2012 in Europa klinisch verfügbar ist. Diese Untersuchung der zellfreien DNA ist dem zurzeit üblichen Combined Test als Screening-Test auf Trisomie 21 überlegen, ist allerdings noch sehr teuer und kommt daher meist als sekundärer Screening-Test nach dem Combined Test zur Anwendung.

Der Combined Test ist nach wie vor Standard, da er auch ein Screening auf Fehlbildungen und Plazentainsuffizienz umfasst.

Traditionelles Screening auf Chromosomenanomalien: die Vorteile und Schwächen des Combined Tests

Die bei Weitem größte Gruppe unter den genetischen Ursachen für geistige Behinderung ist die Trisomie 21, die zum Down-Syndrom führt. Eine Diagnose ist durch eine Punktion der Plazenta (Chorionzottenbiopsie) oder des Fruchtwassers (Amniozentese) möglich. Da eine Punktion ein – wenn auch geringes – Fehlgeburtenrisiko und erhebliche Laborkosten mit sich bringt, wurden in den letzten Jahrzehnten „Filtermethoden“, also Screening-Tests, entwickelt.

Standard im Screening auf Trisomie 21 ist der Combined Test. Das ist eine Kombination aus Ultraschalluntersuchung und einer Messung der Serumkonzentrationen

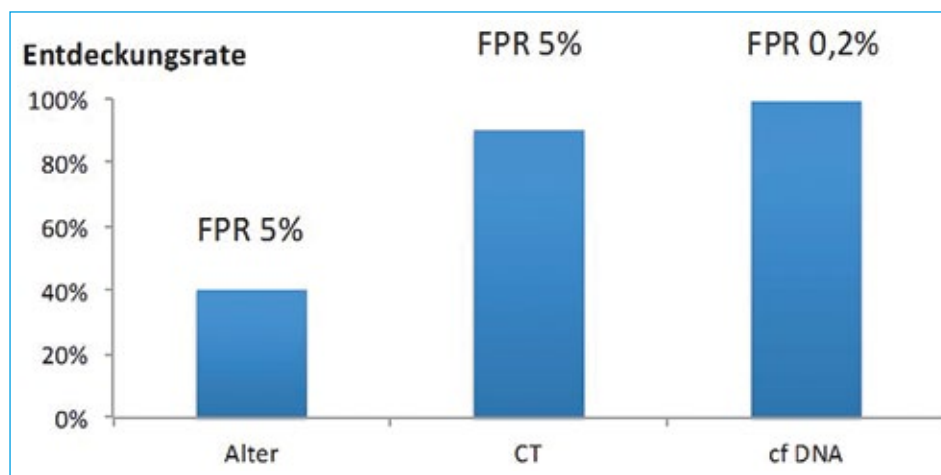
von freiem beta-hCG und PAPP-A im Serum der Schwangeren.

Beta-hCG und PAPP-A sind Plazentaprodukte, deren Mittelwerte bei Feten mit Trisomie 21 anders sind als bei Feten mit normalen Chromosomen. Dabei ist das PAPP-A typischerweise um die Hälfte verringert, das freie beta-hCG ist bei Trisomie 21 erhöht. Jede individuelle Messung wird auf der Basis von Beobachtungsstudien in einen Multiplikationsfaktor umgewandelt, der das sogenannte „Hintergrundsrisiko“, das ist die Wahrscheinlichkeit für eine Trisomie 21 aufgrund des Alters der Mutter, modifiziert.

Die Ultraschalluntersuchung beinhaltet die Messung der fetalen Scheitel-Steiß-Länge und der Nackentransparenz, das ist die Messung der Dicke der Flüssigkeit unter der Haut im Nacken des Fetus. Gegebenenfalls kann das Screening auf Trisomie 21 durch die Untersuchung der Trikuspidalklappe, des Ductus venosus und des Nasenbeines ergänzt werden.

All diese Faktoren zusammen ergeben eine individuelle Wahrscheinlichkeit für jeden untersuchten Fetus für Trisomie 21. In der aktuellen Software der Fetal Medicine Foundation kann diese Wahrscheinlichkeit im besten Fall unter 1:20.000 und im schlechtesten Fall über 1:4 sein. Mit dieser Methode sind unter den 5 % mit dem höchsten Risiko – also bei einer 5%igen Falsch-positiv-Rate – über 90 % aller Feten mit Trisomie 21. Das heißt, die Entdeckungsrate ist über 90 %, wenn die 5 % mit dem höchsten Risiko punktiert werden.

Bei einem hohen Risiko entscheiden sich die meisten werdenden Eltern für eine Cho-



1. Entdeckungsrate für Trisomie 21 durch ein Screening ausschließlich nach dem Alter der Schwangeren, durch den Combined Test und durch die Untersuchung der zellfreien DNA. CT: Combined Test; cfDNA: Untersuchung der zellfreien DNA; FPR: Falsch-positiv-Rate. © E. Krampfl-Bettelheim, FetoMed

rionzottenbiopsie, die eine Diagnose bzw. den Ausschluss von Trisomie 21, 13 und 18 innerhalb eines Arbeitstages ermöglicht. Bei einem sehr niedrigen Risiko sind die werdenden Eltern – berechtigterweise – beruhigt. Die Erfahrung hat gezeigt, dass bei einer Wahrscheinlichkeit unter 1:1000 dieser Effekt bei den meisten deutlich zu spüren ist. Rund 15 % aller Schwangeren erhalten allerdings eine Wahrscheinlichkeit zwischen 1:4 und 1:1000, und da entsteht eher Sorge, wiewohl die meisten Feten in dieser Gruppe normale Chromosomen haben. Es ist also die Falsch-positiv-Rate hoch.

Teil der Ultraschalluntersuchung in der SSW 11–14 ist auch eine Untersuchung der fetalen Anatomie. Dabei werden über 60 % aller Fehlbildungen entdeckt. Bei Vorhandensein einer Fehlbildung ist meist nicht mehr die Trisomie 21 die häufigste genetische Anomalie, sondern dann werden Mikrodeletionssyndrome und Einzelgendifekte wahrscheinlicher, sodass bei Wunsch nach weiterer Abklärung eine invasive Diagnostik mittels CVS indiziert ist.

„Disruptive innovation“ – die Untersuchung der zellfreien DNA zum Screening auf Trisomie 21

Die klinische Einführung der Untersuchung der zellfreien DNA – auch unspezifisch NIPT („non-invasive prenatal testing“) genannt – hat zu einer radikalen Änderung von Beratung, Screening und Diagnostik

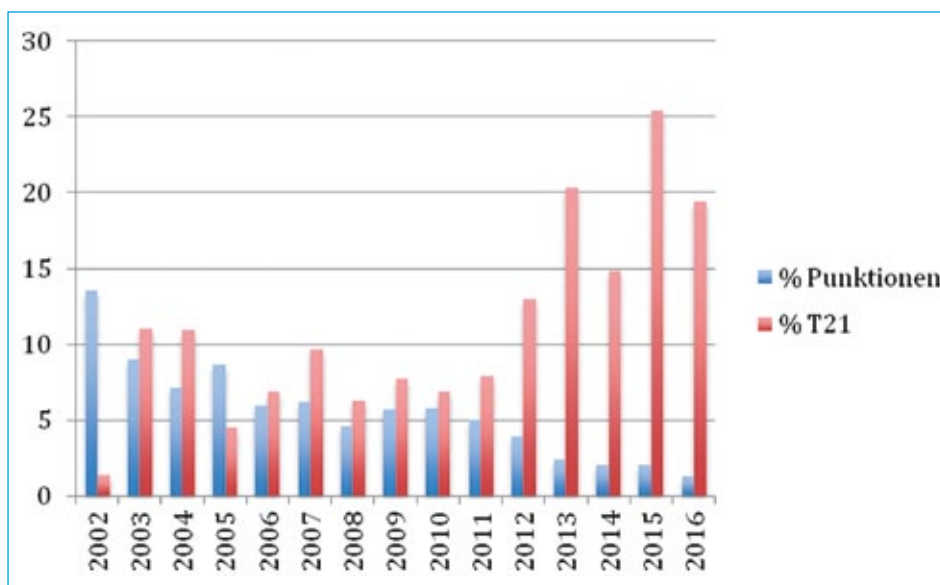
geführt. Der Test ist weltweit verfügbar und 2016 wurden in den USA über eine Million cfDNA-Tests durchgeführt.

Die Testeinführung war im Jahr 2011 in China und in den USA, in Europa waren ab August 2012 der „Pränatest“ der Firma Life Codexx und ab März 2013 der „Harmony Test“ der Firma Ariosa verfügbar. Der „Nifty Test“ (BGI) und der „Panorama Test“ (Natera) folgten nach.

Die Untersuchung der zellfreien DNA hat eine nahezu 100%ige Entdeckungsrate für Trisomie 21, bei Trisomie 13 und 18 ist sie etwas geringer. Der besondere Vorteil ist aber nicht die hohe Entdeckungsrate – diese liegt in spezialisierten Zentren auch beim mit Ultraschall-Zusatzmarkern durchgeführten Combined Test bei über 90 % –, sondern in der niedrigen Falsch-positiv-Rate. Das heißt, die Anzahl der Schwangeren, die ein „High-risk“-Ergebnis erhalten, obwohl das Kind normale Chromosomen hat, ist sehr niedrig (Abb. 1).

Eine rezent veröffentlichte Metaanalyse hat eine weitere Verbesserung der Testperformance gezeigt: Die Entdeckungsraten für Trisomie 21, 13 und 18 liegen bei 99,8 %, 97,8 % und 96,5 %, die kumulative Falsch-positiv-Rate bei 0,3 %.

Aus unserer Erfahrung wird die Untersuchung der zellfreien DNA überwiegend bei einem Risiko für Trisomie 21 in Anspruch genommen, das zwischen 1:50 und 1:2000 liegt. Immer mehr Schwangere wählen auch



2. Blaue Balken: Prozentsatz der Chorionzottenbiopsien nach Combined Test. Rote Balken: Prozentsatz von Befunden mit Trisomie 21 nach Chorionzottenbiopsie. © E. Krampl-Bettelheim, FetoMed

ein primäres Screening auf Trisomie 21 mittels Untersuchung der zellfreien DNA. Waren es im Jahr 2012 bei der Einführung des Tests noch 2 % aller Schwangeren, die zum Combined Test bei uns waren, die auch eine Untersuchung der zellfreien DNA durchführen ließen, waren es 2016 bereits 18 %.

Die Zahl der Punktionen ist in unserem Setting nach der Einführung der Untersuchung der zellfreien DNA im Jahr 2012 deutlich zurückgegangen und liegt jetzt unter 2 % (Abb. 2).

Was NIPT mittels Untersuchung der zellfreien DNA nicht kann

Es gibt aufgrund von Patenten weltweit nur wenige Labors, die die Untersuchung der zellfreien DNA durchführen, und wir alle sind in den letzten Jahren mit sehr aggressivem Marketing konfrontiert worden. Die Untersuchung der zellfreien DNA ist als Screening für Trisomie 21 allen anderen Tests überlegen, für Trisomie 13 und 18 gilt das nicht; etwas anderes wird nicht getestet oder nur mit zweifelhafter Testgenauigkeit.

Bei auffälligem Ultraschallbefund ist die Untersuchung der zellfreien DNA daher nicht der Test der Wahl, weil bei den meisten Fehlbildungen die Wahrscheinlichkeit für Trisomie 21 geringer wird im Vergleich zu Mikrodeletionssyndromen. Da ist bei

Wunsch nach genauerer Abklärung eine invasive Diagnostik mittels CVS oder Amniozentese der Test der Wahl.

Außer genetischen oder anatomischen Fehlbildungen gibt es noch 2 andere wichtige Ursachen für Tod und Behinderung, das sind Plazentainsuffizienz und Frühgeburten.

Daher sind zur Untersuchung der zellfreien DNA ergänzend ein Combined Test und Organscreening empfohlen zum:

1. Screening auf Fehlbildungen
2. Screening auf Plazentainsuffizienz
3. Screening auf Frühgeburtslichkeit

Die Zukunft

Es finden immer mehr Technologie-Transfers statt, das heißt, dass die großen Laboratorien ihre Technologie weitergeben. So bieten bereits mehrere Laboratorien in Deutschland und in der Schweiz Untersuchungen der zellfreien DNA an. Ob dabei die hohe Testqualität erhalten bleiben wird, werden die nächsten Jahre zeigen.

Mehrere Laboratorien erweitern die Untersuchung der zellfreien DNA vom Screening auf Chromosomenanomalien auf ein Screening auf ausgewählte Mikrodeletionen. Aufgrund der Seltenheit der einzelnen Mikrodeletionssyndrome wird dadurch die

Tabelle 1: Empfehlung zum Screening in der Schwangerschaft.

„Neu“	„Klassisch“
– SSW 10 NIPT ○ Primäres Screening auf T21 mittels cfDNA – SSW 12–14 Ultraschall ○ Fehlbildungen (50 %) ○ Plazentainsuffizienz (Prophylaxe 100 mg ASS) – SSW 20–23 Ultraschall ○ Fehlbildungen (90 %) ○ Frühgeburt	– SSW 11–14 Combined Test ○ T21, T13, T18 ○ Fehlbildungen ○ Plazentainsuffizienz – NIPT ○ Risiko T21 > 1:1000 – SSW 20–23 Ultraschall ○ Fehlbildungen (90 %) ○ Frühgeburt

Zahl an falsch positiven Ergebnissen steigen und die Zahl der Kinder, die mit einem solchen Syndrom geboren werden, wird sich insgesamt nicht wesentlich verändern.

nem intermediären Risiko für Trisomie 21 im Combined Test, ist zurzeit im Wesentlichen eine Kostenfrage, die Aussagekraft ist gleichwertig (Tab. 1).

State of the Art des Screenings im ersten Trimenon

Die Untersuchung der zellfreien DNA ist die Methode der Zukunft im Screening auf Trisomie 21. Ob sie als primärer Screening-Test so früh wie möglich, also in der Schwangerschaftswoche 10, angewendet wird oder als Folgeuntersuchung nach ei-

LITERATUR: bei der Verfasserin

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Elisabeth Krampl-Bettelheim
FetoMed

A-1190 Wien, Heiligenstädter Straße 55–63

E-Mail:

elisabeth.krampl-bettelheim@fetomed.at

Zwillinge – nicht ein-fach!

M. Stammler-Safar

Es gab in den letzten Jahren nicht nur ein Ansteigen der Zwillingsrate insbesondere durch die „artificial reproductive technologies“ (ART), sondern auch ein Bemühen, diese besonderen Schwangerschaften besser zu verstehen und besser zu betreuen.

Ausdruck dafür war unter anderem die Etablierung spezieller „Mehrlingsambulanzen“ und der Möglichkeiten für spezielle invasive Eingriffe wie „multifetal pregnancy reduction“ (MFPR), Lasertherapie und „cord occlusion“.

Wesentliche Befunde bei Zwillingschwangerschaften sind Chorionizität und Amnionizität. Die Wichtigkeit der frühen Differenzierung zwischen monochorialen und dichorialen Geminischwangerschaften, am besten im Rahmen des Erst-Trimester-Screenings anhand von T-Sign und Lambda-Sign, wurde regelmäßig auf Fortbildungen besprochen. Leitlinien für Betreuungsfrequenzen und Entbindungszeitpunkte wurden erstellt. Die Zusammenfassung des erworbenen Wissens kondensierte in dem Satz: *„Es gibt keine Zwillinge. Es gibt nur monochoriale oder dichoriale Zwillinge.“*

Warum? Weil Zwillingschwangerschaften zwar ganz allgemein mit einem gehäuftem Auftreten diverser Schwangerschaftskomplikationen verbunden sind, monochoriale Gemini jedoch aufgrund der gemeinsamen Plazenta ganz spezielle Probleme zeigen können. Es gibt spezifische Pathologien der monochorialen Schwangerschaft, wo die frühe Diagnose, die kurzen Kontrollintervalle und die Erfahrung in der Beurteilung der erhobenen Untersuchungsergebnisse über den Ausgang der Schwangerschaft entscheidend sein können. Rechtzeitig erkannt, steht oft eine invasive, sehr häufig erfolgreiche Therapieoption offen.

Ein therapiebedürftiges feto-fetales Transfusionssyndrom (FFTS) ist eine ausschließ-

lich der monochorialen Schwangerschaft vorbehaltene Komplikation, tritt in 10–15 % auf und führt unbehandelt in 80 % zum Tod eines oder beider Feten und bei dem überlebenden mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer zerebralen Schädigung. Die selektive Wachstumsretardierung eines Fetus (sIUGR) kann zwar auch bei dichorialen Gemini vorkommen (in etwa 20 %), hat aber bei den monochorialen Gemini (Inzidenz etwa 30 %) eine besondere Dynamik, ist oft nicht einfach von einem FFTS zu unterscheiden und kann auch zusätzlich durch ein solches kompliziert werden. Das TAPS („twin anemia polycythemia sequence“) ist nur durch die $V_{\max}$ in der A. cerebri media zu diagnostizieren und geht mit erhöhter Inzidenz von IUFT bzw. zerebraler Schädigung einher.

Die Basis dieser Pathologien sind die Anastomosen zwischen den Gefäßen in der gemeinsamen Plazenta. Beim FFTS führt die rechtzeitige intrauterine Laser-Ablation der Anastomosen und damit die Schaffung zweier getrennter fetoplazentarer Einheiten in ungefähr 85 % zum Überleben zumindest eines Fetus, in etwa 50 % zum Überleben beider. Bei der sIUGR (ohne aufgepfropftes FFTS) würde dasselbe Vorgehen, nämlich das Verschließen verbindender Gefäße, häufig zum Tod des IUGR-Fetus führen, der oft von der zusätzlichen Versorgung über die Anastomosen vital profitiert. Es gibt allerdings Situationen von ausgeprägter sIUGR mit drohendem intrauterinem Tod, wo eine „cord occlusion“ des IUGR-Fetus die einzige Möglichkeit zur Protektion des eutrophen Co-Twins ist. Das TAPS beruht auf kleinen Anastomosen mit geringem Shuntvolumen.

Stirbt in einer monochorialen Schwangerschaft einer der Gemini intrauterin – hier liegt ein weiterer, gravierender Unterschied zu den dichorialen Zwillingen –, so kann der überlebende Zwilling durch den Stillstand des Kreislaufes und den damit

einhergehenden Tonusverlust im Gefäßsystem des toten Zwillings über die Anastomosen Blut in den toten Fetus verlieren. Es kann in weiterer Folge zu einer hypoxischen Hirnschädigung des überlebenden Fetus in 30 % und zu seinem IUFT in 15 % kommen. Bei kurz zurückliegendem IUFT kann die Entbindung des überlebenden Co-Twins (in Abhängigkeit vom Gestationsalter) sinnvoll sein. Die Entscheidung darüber erfordert jedoch zusätzlich eine detaillierte Ultraschalluntersuchung, wo nach Zeichen einer Anämie gesucht wird. Insgesamt sieht man, dass der IUFT eines monochorialen Geminus leider oft einen schlechten bis fatalen Ausgang für die gesamte Schwangerschaft bedeutet.

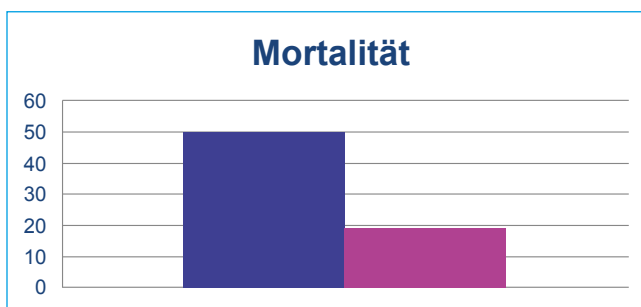
1. Frau P., 36 Jahre alt, spontane Konzeption, Vorstellung an unserer Spezialambulanz erstmals in SSW 21+5, Diagnose auswärts: IUFT eines Fetus. Zeitpunkt des IUFT unbekannt; letzte Ultraschallkontrolle davor in SSW 17. Befundkonstellation bei IUFT spricht sehr deutlich für ein abgelaufenes FFTS. Es folgen zwei MRT-Untersuchungen des Gehirns des überlebenden Co-Twins. Es zeigen sich massive hypoxische Veränderungen. Auf Wunsch der Eltern Fetozyd des überlebenden Fetus in SSW 30+3, Geburtsinduktion.
2. Frau F., 29 Jahre alt, spontane Konzeption, Vorstellung an unserer Spezialambulanz erstmals in SSW 22+5, Diagnose auswärts: IUFT eines Fetus, Zeitpunkt des IUFT unbekannt; letzte Ultraschallkontrolle etwa 2 Wochen davor unauffällig, über die Dopplermessung in den A. cerebri med. liegen uns keine auswärtigen Befunde vor. Damit bleibt unklar, ob sich die Komplikation ankündigte oder der IUFT überraschend und nicht vor-

hersehbar war. Jedenfalls zeigte sich im weiteren SS-Verlauf auch bei diesem Co-Twin im MRT eine ausgedehnte posthypoxische Veränderung des Gehirns mit ungünstiger Prognose, sodass die Eltern sich für einen Schwangerschaftsabbruch nach Fetozyd in der SSW 24+3 entschieden.

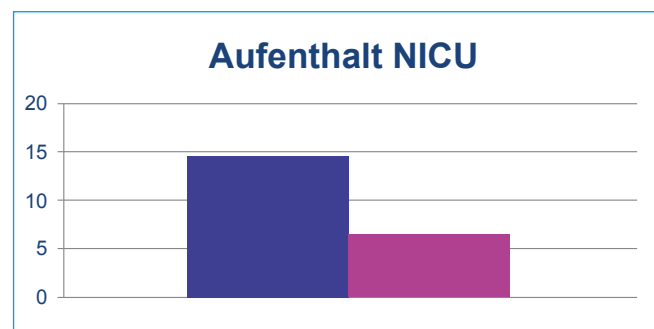
3. Frau B., 35 Jahre alt, spontane Konzeption, wird in der Mehrlingsambulanz der Frauenklinik betreut. Ein FFTS kompliziert eine frühe selektive IUGR und wird in SSW 17 gelasert, wobei die ungünstigen Voraussetzungen den IUFT des Donors befürchten lassen, der leider auch eintritt. Laut MRT keine hypoxische Gehirnschädigung des überlebenden Fetus. Eine Aortenstenose, die der überlebende Ex-Rezipient zusätzlich hat, wird zweimal in Linz intrauterin dilatiert. Derzeit entwickelt sich der Fetus eutroph mit normalen Dopplern und ist in SSW 31.

Obige Fälle können uns zeigen, dass wie im Fall 1 eine rechtzeitige Diagnose und Therapie (Laser) womöglich beiden, sehr wahrscheinlich jedenfalls einem Fetus eine ungestörte Entwicklung ermöglicht hätte; dass es wie im Fall 2 unvorhersehbare Verläufe gibt und dass, wie im Fall 3, eine engmaschige Maximal-Betreuung zu einem guten Ausgang führen kann.

Dass es in einer Spezialambulanz zu einer Akkumulation von Erfahrung und Wissen kommt, die im Endeffekt den Patientinnen und deren Kindern zugute kommt, kann durch Zahlen belegt werden; in den Abbildungen 1 und 2 sehen Sie eine Zusammenfassung der von uns am Zentrum betreuten monochorialen Zwillinge aus 2010 und 2011.



1. Vergleich Mortalität: Bei uns betreute Patientinnen (rosa) wiesen eine fetale Mortalität von 18 % auf. Patientinnen, die zunächst auswärts betreut und erst mit einer ausgeprägten Pathologie zu uns transferiert wurden (violett), wiesen eine fetale Mortalität von 50 % auf.



2. Vergleich Aufenthalt der Neugeborenen auf der NICU in Tagen zwischen bei uns betreuten Patientinnen (rosa) und zutransferierten Patientinnen (violett).

Zusammenfassend soll für **monochoriale** Schwangerschaften festgestellt werden:

Monochoriale Zwillingschwangerschaften bergen ein hohes Komplikationsrisiko. Frühzeitiges Erkennen drohender Pathologien, engmaschige Kontrollen und gut geplante intrauterine Eingriffe verbessern das Outcome.

Die Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Kollegen funktioniert meist sehr gut. Nicht zuletzt wegen knapper werdender Personalressourcen sind wir froh, in unkomplizierten Fällen notwendige hochfrequente Kontrollintervalle in Ko-Betreuung mit Kollegen auswärts teilen zu können.

Monochoriale Gemini sollten, unserer Leitlinie gemäß, zumindest zwischen den SSW 16 bis SSW 26 wöchentlich gesehen werden, wobei immer eine Begutachtung der FW-Mengen, der Amnionmembran, der

Blasenfüllung und der Dopplerwerte in den A. umb. und A. cer. med. (V_{max}) bei beiden Feten vorgenommen wird, zweiwöchentlich auch eine Biometrie. In unklaren oder kritischen Situationen kann eine Kontrolle auch alle zwei Tage notwendig sein.

Monochoriale Gemini sollten jedenfalls spätestens beim Aufkommen von Fragen oder Zweifeln am Perinatalzentrum betreut werden.

Mit Dank für Überarbeitung an Dr. Katharina Worda (Wien) und Überarbeitung sowie das Überlassen eigener Daten an Dr. Matthias Scheier (Innsbruck).

Korrespondenzadresse:

Dr. Maria Stammler-Safar

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail:

maria.stammler-safar@meduniwien.ac.at

4. Geburtshilflich-Anästhesiologisches Symposium

15.–16. September 2017, Wien

Veranstalter:

Klinische Abteilung für Allgemeine Anästhesie und Intensivmedizin
MedUni Wien/AKH Wien

Universitätsklinik für Frauenheilkunde
MedUni Wien/AKH Wien

Abteilung für Anästhesie und operative Intensivmedizin
AKH Linz

Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe
Landes- Frauen- und Kinderklinik Linz



Landes- Frauen- und
Kinderklinik Linz
Eine Gesundheitsrichtung der gespag
Universitäts-Lehrklinikhaus



Schwangerschaft und rheumatische Erkrankungen – Einführung eines österreichischen Registers (RHEPRO)

K. Rosta, A. Puchner

„Nothing in life is to be feared. It is only to be understood.“

Marie Curie

Frauen mit entzündlichen rheumatischen Erkrankungen bekommen im Vergleich zur Normalbevölkerung weniger Kinder [1, 2]. Die häufigste entzündliche rheumatische Erkrankung ist die rheumatoide Arthritis (RA), die bei Frauen dreimal so häufig vorkommt als bei Männern. Entzündliche Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis sind:

- Rheumatoide Arthritis
- Seronegative Spondyloarthritis: axial/peripher
 - Psoriasisarthritis (PsA), ankylosierende Spondylitis (AS), reaktive Arthritis (ReA), Spondyloarthritis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED-A)
- Juvenile idiopathische Arthritiden (JIA)
- Kollagenosen
 - Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
 - Systemische Sklerose (SSc)
 - Myositiden (Poly-/Dermato-/Einschlusskörper)
 - Sjögren-Syndrom
 - Mischkollagenose (MCTD)
- Vaskulitiden

Während Arthrosen (degenerative Kollagenosen, rheumatische Erkrankungen) meistens erst im fortgeschrittenen Alter in Erscheinung treten, kommen entzündlich rheumatische Erkrankungen in allen Altersgruppen, sozialen Schichten und Regionen vor, somit auch typischerweise im gebärfähigen Alter. Zusätzlich führen neue Therapien inklusive Biologika zu einer verbesserten Lebensqualität und Erhaltung der körperlichen Funktion, sodass das

Thema Familienplanung eine zunehmend wichtige Rolle spielt [3].

Die Angst vor Nebenwirkungen durch Medikamente auf das Kind und den Schwangerschaftsverlauf ebenso wie eine Erhöhung der Krankheitsaktivität durch die Schwangerschaft *per se* hindern jedoch viele Paare an der Verwirklichung ihres Kinderwunsches.

Bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen besteht ein höheres Risiko für Komplikationen in der Schwangerschaft, jedoch gibt es nur wenige absolute Kontraindikationen für eine Schwangerschaft. Eine pulmonale Hypertonie (PAH) im Rahmen einer systemischen Sklerodermie oder anderer Kollagenosen sollte bei einem bestehenden Kinderwunsch ausgeschlossen werden. Die PAH kann sich während der Schwangerschaft verschlechtern und die mütterliche Sterblichkeit ist bei diesen Patientinnen mit 30 % deutlich erhöht.

Frauen mit Lupusnephritis weisen unter anderem häufiger Aborte, Frühgeburten, Präeklampsie und Wachstumsretardierungen auf. Das Schub-Risiko ist bei Patientinnen mit SLE während der Schwangerschaft erhöht. Dabei ist die Krankheitsaktivität während der Konzeption von wesentlicher Bedeutung, sodass Patientinnen vor Konzeption mindestens 6 Monate in Remission sein sollten. Insbesondere eine aktive Lupusnephritis, Hypertonie, reduzierte GFR, Thrombozytopenie, APS und APS-Antikörper sind mit einem deutlich erhöhten Risiko assoziiert. Im Gegensatz dazu wird bei Patientinnen mit rheumatoider Arthritis die Krankheitsaktivität durch die Schwangerschaft eher günstig beeinflusst. Jedoch kommt es häufiger nach Entbindung oder Stillen zu Schüben [4].

Tabelle 1: Schwangerschaftskomplikationen bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen.
 RA: rheumatoide Arthritis; SpA: Spondyloarthritis; SLE: systemischer Lupus erythematoses;
 JIA: juvenile idiopathische Arthritis; CTD: Kollagenosen

↑ Erhöhtes Risiko ↓ Erniedrigtes Risiko ↔ Keine Assoziation	RA	SpA	SLE	JIA	CTD	Vaskulitis
Sectio caesarea	↑	↑	↑		↑	↑
Herzerkrankungen				↑		
Präeklampsie/schwangerschaftsinduzierte Hypertonie	↑ ↔		↑	↑	↑ ↔	↑
Frühgeburt	↑ ↔	↑	↑	↑	↑	↑
Small for gestational age (SGA) oder IUGR	↑ ↔	↑	↑	↔	↑	↑
Angeborene Anomalitäten	↔		↔			↔
Spezifische Komplikationen			Neonatal-Lupus			Vaskuläre Ereignisse

Demnach haben die präkonzeptionelle Beratung und die medikamentöse Einstellung perikonzeptionell einen hohen Stellenwert. Ein Kinderwunsch sollte bereits vor Einleitung einer Basistherapie abgeklärt werden. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Krankheitsaktivität während der Konzeption eine wichtige Rolle spielt. Generell wird für alle rheumatischen Erkrankungen empfohlen, eine Schwangerschaft möglichst in einer Phase der Remission und unter Berücksichtigung der Risiken der eingesetzten Medikamente zu planen. Es sollten bereits bei bestehendem Kinderwunsch die Risiken durch die Erkrankung selbst und durch den Einsatz antirheumatischer Therapien vor, während und nach einer Gravidität besprochen werden [2, 5].

Die präkonzeptionelle Beratung ist jedoch durch mangelndes Wissen und Studien zum Verlauf von Schwangerschaften bei rheumatischen Erkrankungen erschwert (Tab. 1). Neben Fallberichten und tierexperimentellen Studien gibt es nur wenige humane Studien mit sehr geringen Fallzahlen, die den Verlauf von Schwangerschaften bei diesen Patientengruppen untersuchen.

Weiters erschwert die unzureichende Datenlage die Entscheidung, ob eine Basistherapie weitergeführt, beendet oder auf ein anderes Medikament umgestellt werden soll. Medikamente können einerseits die

Fertilität beeinträchtigen oder ein Risiko für das ungeborene Kind darstellen. Auf der anderen Seite kann das Beenden der Therapie zu einer erhöhten Krankheitsaktivität führen und damit vielleicht ein noch größeres Risiko für das Ungeborene darstellen als die Behandlung selbst.

Die unzureichende Datenlage führt somit sowohl bei Patientinnen als auch bei Ärzten zu Verunsicherung über den Einsatz von Medikamenten während Konzeption, Schwangerschaft und während des Stillens. Packungsbeilagen helfen in der Folge in der Beratung nicht weiter, sodass unsere Entscheidungen oder Empfehlungen meistens auf Fallberichten, Expertenmeinungen oder Beobachtungsstudien basieren.

Hinsichtlich längerfristigem Outcome, wie die Entwicklung der Kinder von Schwangerschaften mit chronisch rheumatischen Krankheiten, gibt es ebenfalls kaum Studien. Es ist nicht bekannt, ob diese Kinder im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger an postnatalen Infektionen oder Immunschwäche und neoplastischen Erkrankungen, die sich in einem späteren Alter manifestieren, leiden.

Aus diesem Grund haben wir an der Medizinischen Universität Wien ein österreichisches Register für Kinderwunsch und Schwangerschaft bei Patientinnen mit entzündlichen rheumatischen Erkrankungen

gen gegründet (**RHE**umatic Diseases & **RePRO**duction [RHEPRO]). Ziel dieser prospektiven Kohortenstudie ist es, einerseits Daten zum Verlauf der Schwangerschaft und der entzündlich-rheumatischen Erkrankung während der Schwangerschaft zu erfassen, andererseits wollen wir den Einfluss der antirheumatischen Therapien auf die Konzeption, die kindliche Entwicklung während der Schwangerschaft sowie postpartal untersuchen. Eingeschlossen werden schwangere Frauen mit entzündlichen rheumatischen Erkrankungen (siehe oben). Die Datenbank stellt ein unabhängiges bundesweites Register dar, das jedoch einen sehr ähnlichen Aufbau hat wie das deutsche Register (Rhekiss). Rhekiss wurde im September 2015 in Deutschland eingeführt und es beteiligen sich bereits 106 Ärzte durch Kliniken oder im niedergelassenen Bereich [6]. Gemeinsam mit dem deutschen Register können wir Analysen mit größeren Fallzahlen durchführen.

Dieses Projekt soll künftig für mehr Informationen und Sicherheitsdaten für Ärzte sorgen, um Patientinnen präkonzeptionell, während geplanten und ungeplanten Schwangerschaften, während des Stillens sowie über die Verwendung und Wirkung antirheumatischer Medikamente besser zu informieren.

Wir möchten Sie daher einladen und bitten, uns bei der Datenerhebung auf natio-

naler Ebene zu unterstützen, um gemeinsam für mehr Sicherheit für Kinder und Frauen mit chronischen Erkrankungen zu sorgen!

LITERATUR:

1. Clowse ME, Chakravarty E, Costenbader KH, et al. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 668–74.
2. Ostensen M, Andreoli L, Brucato A, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 376–86.
3. Fischer-Betz R, Spathling-Mestekemper S. [Pregnancy and inflammatory rheumatic diseases]. *Z Rheumatol* 2013; 72: 669–82.
4. Levy RA, de Jesús GR, de Jesús NR, et al. Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy and lactation. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 955–63.
5. Krause ML, Makol A. Management of rheumatoid arthritis during pregnancy: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol* 2016; 8: 23–36.
6. Strangfeld A, Bungartz C, Richter J, et al. Erste Ergebnisse aus dem prospektiven Schwangerschaftsregister Rhekiss. Abstract, 44. DGRH 2016.

Korrespondenzadresse:

Dr. Klara Rosta
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: klara.rosta@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 3. Umschlagseite:

Mirena 20 Mikrogramm/24 Stunden Intrauterinpressar. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Intrauterinpressar enthält 52 mg Levonorgestrel. Die initiale Freisetzungsrate beträgt 20 Mikrogramm/24 Stunden. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Polydimethylsiloxan-Elastomer, Polyethylen, Bariumsulfat, Eisenoxid schwarz (E172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Plastik-IUP mit Progesteron, ATC-Code: G02BA03. **Anwendungsgebiete:** Kontrazeption, Hypermenorrhoe, Endometriumprotektion während einer Östrogen-Substitutionstherapie. **Gegenanzeigen:** Bestehende oder vermutete Schwangerschaft, bekannte oder vermutete durch Sexualhormone beeinflusste Malignome (z. B. Mammakarzinom), akute oder rezurrenente Infektionen innerer Genitalorgane, Zervizitis, Infektion im unteren Genitaltrakt, postpartale Endometritis, septischer Abortus innerhalb der letzten 3 Monate, erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, Zervixdysplasie, Malignome von Uterus bzw. Zervix, abnorme Uterus-Blutungen unklarer Genese, angeborene oder erworbene Uterus-Anomalien, sowie Myome, mit Verformungen des Cavum uteri, akute Lebererkrankungen oder Lebertumoren, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des IUS. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Austria Ges.m.b.H., Herbststraße 6–10, 1160 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** März 2016

Pharma-News

Kyleena – Neues 5-jähriges Intrauterinsystem von Bayer in Österreich

Ab sofort ist ein neues reversibles Langzeitkontrazeptivum mit hochwirksamem Schutz vor ungewollten Schwangerschaften für einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren in Österreich verfügbar. Kyleena (LNG-IUS 19,5 mg), ein Intrauterinsystem (IUS) der nächsten Generation, setzt die niedrigste Hormondosis pro Tag in Intrauterinsystemen zur Schwangerschaftsverhütung von bis zu fünf Jahren frei. Es nutzt den kleinsten, heute in einem IUS verfügbaren, T-förmigen Kunststoffkörper, der in die Gebärmutter eingelegt wird [1–3].

„Die Zulassung von Kyleena in Österreich unterstreicht das Bestreben von Bayer, Innovationen voranzutreiben und Frauen mit einer Vielzahl verschiedener Verhütungsmethoden, passend zum jeweiligen Lebensabschnitt, zu unterstützen“, sagte Dr. Jörg Möller, Mitglied des Executive Committee der Division Pharmaceuticals der Bayer AG und Leiter der Entwicklung. „Kyleena bietet Frauen eine weitere zuverlässige und reversible Verhütungsmöglichkeit, bei der es seitens der Frau keiner täglichen Handlung bedarf, um die gewünschte Wirkung zu erzielen.“

Weltweit ist die Zahl der ungeplanten Schwangerschaften weiterhin hoch. Davon werden in der westlichen Welt 54 % mit einem Schwangerschaftsabbruch beendet [4]. Eine Möglichkeit zur Senkung der Rate ungewollter Schwangerschaften ist die Anwendung langwirksamer, reversibler Verhütungsmittel. LNG-IUS wie Kyleena gehören zu den effektivsten reversiblen Verhütungsmethoden, die aktuell verfügbar sind, da sie unabhängig von der Compliance der Anwenderin wirken [5, 6].

DDr. Christian Fiala, Gynäkologe und ärztlicher Leiter des Gynmed-Ambulatoriums in Wien: „Im Leben von Frauen ha-

ben sowohl lang- als auch kurzwirksame Kontrazeptiva ihren Platz. Langwirksame, reversible Methoden bieten allerdings den großen Vorteil, dass sie nicht regelmäßig eingenommen oder angewendet werden müssen. Frauen können sich dadurch auf ihr Leben konzentrieren, in dem sicheren Wissen, dass sie sehr zuverlässig vor ungewollten Schwangerschaften geschützt sind. Kyleena ist für Frauen jeden Alters die erste Wahl für eine unkomplizierte, wirksame Verhütung.“*

Die kontrazeptive Wirkung von Kyleena wird durch eine kontinuierliche Freisetzung von Levonorgestrel im Cavum uteri erreicht. Durch die Verdickung des Zervixschleims wird die Spermienaszension erschwert oder verhindert. Zudem kommt es zu einer starken Endometriumsuppression. Aufgrund der vorwiegend lokalen Wirkung ist die systemische Hormonbelastung im Vergleich zu anderen Verhütungsmitteln, die Levonorgestrel in den Blutkreislauf abgeben, gering [7]. Die Ovarialfunktion bleibt unter der Anwendung von Kyleena erhalten, die Ovulation wird bei der Mehrzahl der Frauen nicht gehemmt. Die ovariellen Östrogenspiegel bleiben üblicherweise unbeeinflusst [1, 7].

Kyleena kann jederzeit von einem Arzt/einer Ärztin entfernt werden. Die Fertilität wird im Normalfall rasch wiedererlangt [1].

Über das klinische Entwicklungsprogramm für Kyleena

Die Zulassung von Kyleena wird durch die Daten einer Phase-III-Studie unterstützt.

* Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abschätzung vor Verordnung unter Beachtung von Kontraindikationen/Risikofaktoren ist in jedem Fall erforderlich.

Daran nahmen 574 nullipare Frauen sowie 878 pare Frauen aus Nordamerika, Lateinamerika und mehreren europäischen Ländern teil. Die Studie zeigte, dass Kyleena hochwirksam und gleichzeitig gut verträglich ist, unabhängig vom Alter der Anwenderin und von der Parität [3, 8].

Als primärer Endpunkt der Phase-III-Studie wurde die Verhütungssicherheit, gemessen am Pearl-Index, definiert. Dieser lag bei 0,29 nach fünf Anwendungsjahren. Kyleena ist daher ein mehr als 99 % wirksames Kontrazeptivum für Frauen, die eine niedrigdosierte, langwirksame Empfängnisverhütung für bis zu 5 Jahre wünschen [3, 8].

Während der Studie bestätigte sich grundsätzlich die gute Verträglichkeit. Es wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen berichtet. In geringem Maße wurden ektopische Schwangerschaften, entzündliche Beckenerkrankungen, Expulsionen oder Perforationen beobachtet [3, 8].

LITERATUR:

1. Bayer. Fachinformation Kyleena, Stand 10/2016.
2. Gemzell-Danielsson K, Buhling KJ, Dermout SM, et al. A Phase III, single-arm study of LNG-IUS 8, a low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive system (total content 13.5 mg) in postmenarcheal adolescents. *Contraception* 2016; 93: 507–12.
3. 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.

4. Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud Fam Plann* 2014; 45: 301–14.

5. Cristobal I, Neyro JL, Lete I. The new LNG-releasing IUS: a new opportunity to reduce the burden of unintended pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 190: 58–64.

6. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Long-Acting Reversible Contraception Working Group. ACOG Committee Opinion no. 642: Increasing access to contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; 126: e44–8.

7. Apter D, Gemzell-Danielsson K, Hauck B, et al. Pharmacokinetics of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems and effects on ovulation rate and cervical function: pooled analyses of phase II and III studies. *Fertil Steril* 2014; 101: 1656–62.e1–4.

8. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Dermout S, et al. Evaluation of a new, low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive system over 5 years of use. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 210: 22–8.

Weitere Informationen:



Science For A Better Life

*Bayer Austria Ges.m.b.H.
A-1160 Wien, Herbststraße 6–10
Internet: www.bayer.at*

L-AT-MKT.02.2017.5318
Entgeltliche Einschaltung

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der 2. und 4. Umschlagseite:

Kyleena 19,5 mg intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem – Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Das intrauterine Wirkstofffreisetzungssystem enthält 19,5 mg Levonorgestrel. Details zu Freisetzungsraten siehe Abschnitt 5.2. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Polydimethylsiloxan-Elastomer, Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Polyethylen, Bariumsulfat, Polypropylen, Kupferphthalocyanin, Silber. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Plastik-IUP mit Gestagen, ATC-Code: G02BA03. **Anwendungsgebiete:** Empfängnisverhütung für eine Dauer von bis zu 5 Jahren. **Gegenanzeigen:** Schwangerschaft; akute oder rezidivierende entzündliche Beckenerkrankung (PID) oder Krankheiten, die mit einem erhöhten Risiko für Beckeninfektionen verbunden sind; akute Zervizitis oder Vaginitis; postpartale Endometritis oder septischer Abort in den vorangegangenen drei Monaten; zervikale intraepitheliale Neoplasie bis zur Rückbildung; maligne Erkrankung von Uterus oder Zervix; gestagen-sensitive Tumoren, z. B. Mammakarzinom; anomale vaginale Blutung unbekannter Ätiologie; angeborene oder erworbene Fehlbildung des Uterus einschließlich Uterusmyome, die die Einlage und/oder Retention des intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystems behindern würden (d. h. wenn sie die Gebärmutterhöhle verformen würden); akute Lebererkrankung oder Lebertumor; Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Austria Ges.m.b.H., Herbststraße 6–10, 1160 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Oktober 2016

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

SPECULUM veröffentlicht Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die die Geburtshilfe, Frauenheilkunde und Strahlenheilkunde betreffen. 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 die Redaktion oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen)
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Arbeit. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Hauptteil:** 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. 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.
- **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 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. BMJ 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 & Pachernegg, 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.
- **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. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskriptes 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.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

**Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel.: +43 (0) 2231/61258-0
Fax: +43 (0) 2231/61258-10**

Homepage: www.kup.at/speculum



Science For A Better Life



BAYER
QUALITÄT

4 gute Gründe für Mirena®



1. Einziges IUS mit 3 Indikationen¹:

Mirena® ist zugelassen für 5 Jahre

- intrauterine Kontrazeption
- Behandlung der Hypermenorrhoe
- Endometriumprotektion während einer Östrogen-Substitutionstherapie



2. Innovativer Evolnserter™¹:

Mirena® wird mit dem schmäleren*, einhändig bedienbaren Evolnserter™ eingelegt. Laufende Kontrollen sichern den hohen Qualitätsstandard.



3. Langjährige Erfahrung mit Mirena®:

Mirena® ist eines der meist untersuchten Produkte mit mehr als 4.700 peer-reviewed wissenschaftlichen Studien seit dem Launch.² Sie ist seit 18 Jahren in Österreich und seit 24 Jahren weltweit am Markt.³ Mirena® ist bei den Frauen bekannt und gut etabliert.



4. Bayer als IUS-Experte:

Bei Mirena® haben Sie mit Bayer einen verlässlichen und erfahrenen** Partner an Ihrer Seite.



* Evolnserter ø 4,4mm, alter Mirena-Inserter ø 4,75 mm

** Mirena ist seit 24 Jahren weltweit und seit 18 Jahren in Österreich am Markt

¹ Fachinformation Mirena. Stand April 2015

² Reference to 4700 peer-reviewed scientific publications: based on search in Pub Med database May 2014 Keyword: Mirena

³ Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Mirena Product Monograph 2014



.....
I C H W I L L
ZUVERLÄSSIGE
VERHÜTUNG
OHNE SCHRECK-
M O M E N T E *

.....



KYLEENA – DIE **NEUE** NIEDRIG-
DOSIERTE 5-JAHRES-ALTERNATIVE

0,29 NIEDRIGSTE
TÄGLICHE
HORMONDOSIS

5-Jahres-Pearl-Index**1 erhältlich in einem 5-Jahres-IUS¹⁻³

KLEINER T-KÖRPER
MIT SCHMALEM,
FLEXIBLEM
INSERTIONSRÖHRCHEN^{1,4}



* Aufgrund einer vergessenen Pilleneinnahme.

** Der 1-Jahres-Pearl-Index betrug 0,16 (95%-Konfidenzintervall 0,02–0,58) und der 5-Jahres-Pearl-Index lag bei 0,29 (95%-Konfidenzintervall 0,16–0,50). Die Versagerquote betrug nach einem Jahr ungefähr 0,2 %, die kumulative Versagerquote lag nach 5 Jahren bei 1,4 %.

1. Bayer. Kyleena Fachinformation, Stand Oktober 2016 2. Bayer. Mirena Fachinformation, Stand März 2016. 3. Austria Codex, Stand November 2016. 4. Nelson A et al. Obstet Gynecol 2013;122:1205-1213.

FKI befindet sich auf Seite 25

 **Kyleena**TM

19,5 MG Intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem
LEVONORGESTREL

5 years. Low dose.

NEU