

FrauenHeilKunde – INFO

Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin

Ausgabe: November 2014

Editorial



Liebe Kolleginnen
und Kollegen,

in der Betreuung geburtshilflicher Patientinnen gibt es trotz großer Mühe in der Durchführung von prospektiv randomisierten Studien doch Fortschritte. Wir möchten Ihnen in diesem Newsletter Änderungen im Einleitungsregime, in der Schmerztherapie unter der Entbindung und für spezifische Hochrisiko-

Situationen in der Diagnostik und der Therapie zukommen lassen. En Detail haben wir Sie über das Thema „Das

kleine Kind“ auf unserer Veranstaltung am 8. November 2014 informiert. Wir hoffen, dass Sie mit diesen praktischen Details Ihre tägliche Arbeit besser gestalten können. Sollten Sie Nachfragen oder den Wunsch haben, dass spezielle Themen behandelt werden, so bitte ich Sie, mir diese mitzuteilen, damit wir Sie aufnehmen können. Bitte beachten Sie auch die Veranstaltungstermine für Ende 2014, beziehungsweise für Beginn 2015.

Mit kollegialen Grüßen

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

FHK Praxis

Änderung des Einleitungsregimes an der Frauenklinik – und ihre Effekte

Zur Geburtseinleitung werden traditionsgemäß medikamentöse Verfahren wie Oxytocin, Prostaglandin E2 (PGE2, Dinoproston) und das synthetische Prostaglandin E1-Analogon Misoprostol verwendet. Die international etablierte mechanische Geburtseinleitung mit Ballonkathetern hielt in den vergangenen Jahren zunehmend auch in Deutschland Einzug. Der Cervical Ripening Balloon (Abbildung) ist zur Geburtseinleitung zugelassen. Die beiden Ballons komprimieren die Cervix uteri, was zu einer endogenen Freisetzung von Prostaglandin führt.



Abbildung: Cervical Ripening Balloon (Firma Cook® Medical)

Insbesondere die Kombination mechanischer und medikamentöser Verfahren zeigt eine bessere Effektivität der Geburtseinleitung. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde die Geburtseinleitung mittels Ballonkathetern 2013 implementiert. In einer Analyse der Geburtseinleitungen am Termin der Jahre 2012 und 2013 wurde evaluiert, ob diese Änderung zu einer effektiveren Geburtseinleitung geführt hat. Ausgeschlossen waren unter anderem Mehrlingschwangerschaften, Patientinnen mit einem vorzeitigen Blasensprung oder einem vorherigen Kaiserschnitt. Insgesamt wurden 521 Geburtseinleitungen untersucht. Im Jahr 2012 wurden Geburten ausschließlich medikamentös eingeleitet: Es wurden Dinoproston (Vaginalgel und Vaginalinsert) und/oder Misoprostol oral verwendet. Dahingegen wurden 2013 der Ballonkatheter und/oder ebenfalls orales Misoprostol (in einer höheren Dosierung) eingesetzt. Die Änderung des Einleitungsregimes hat zu einer effektiveren Geburtseinleitung geführt. Die Rate an frustrierten Geburtseinleitungen konnte minimiert werden (Erstgebärende: 23 % versus 9 %, $p=0,0059$; Mehrgebärende: 10 % versus 1 %, $p=0,0204$). Reduziert wurden die Rate an primären Kaiserschnitten wegen frustrierender Geburtseinleitung, das Auftreten von grünem Fruchtwasser, Infektion des Kindes und die postpartale Verlegung in die Kinderklinik. Durch die Änderung unseres Vorgehens hat sich die Geburtseinleitung für unsere Patientinnen verbessert.

„Lachgas“ in der Geburtshilfe

Das Schmerzempfinden unter Geburt hat einen signifikanten Einfluss auf das Geburtserleben und die Bewertung der Geburt. Die Schmerztherapie unter Geburt hat daher einen hohen Stellenwert. Verschiedene medikamentöse und nicht medikamentöse Verfahren stehen zur Verfügung, allen voran die Periduralanästhesie (PDA). PDA-Anlagen sind gelegentlich nicht möglich (z. B. bei Gerinnungsstörung) oder Frauen wollen keine PDA, sodass bei diesen Frauen eine suffiziente Schmerztherapie schwierig ist. Anfang 2013 haben wir deshalb LIVOPAN®, ein inhalatives Analgetikum, in der Geburtshilfe eingeführt. Lachgasgemische wie LIVOPAN® sind international etabliert und haben ihre Effektivität belegt. Sie werden in Deutschland zunehmend eingesetzt. Sie können während und auch nach der Geburt zur Versorgung von Geburtsverletzungen

verwendet werden. Untersucht wurde, wie dieses „neue“ Verfahren von unseren Gebärenden und den sie betreuenden Hebammen angenommen wird. Frauen, die das Lachgasgemisch verwendet hatten, wurden nach Geburt zu ihrer Erfahrung und Zufriedenheit befragt. Zusätzlich dokumentierten die betreuenden Hebammen ihre Zufriedenheit. Unter dem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch wurde eine statistisch signifikante Schmerzreduktion erzielt. Die Wahrscheinlichkeit, das Lachgas-Sauerstoff-Gemisch wieder zu verwenden, war insbesondere dann höher, wenn es in der Austreibungsperiode und Pressphase angewendet wurde. Negative Auswirkungen auf Mutter und Kind konnten nicht festgestellt werden. Diese Untersuchung bestätigte die Ergebnisse internationaler Studien und motiviert uns, das Lachgasgemisch weiter unseren Frauen anzubieten.

Erfolgreiche intrauterine Transfusion bei Parvovirus-B19-Infektion im frühen 2. Trimenon

Die Seroprävalenz für Ringelröteln (Parvovirus-B19) bei Frauen im gebärfähigen Alter (18 – 49 Jahre) liegt in Deutschland bei durchschnittlich 72%. Bei nicht immunen Schwangeren können Parvovirus-B19-Infektionen schwere Folgen für den Fetus haben. Infektionen in der Frühphase bis einschließlich der 20. SSW und in seltenen Fällen auch danach können zu Spontanaborten, Totgeburten sowie schweren Anämien mit Hydrops fetalis führen. Ein Hydrops fetalis entsteht mit einer Verzögerung von üblicherweise zwei bis sechs Wochen zur Infektion der Schwangeren. Transplazentare Übertragungen der akut infizierten Schwangeren auf das werdende Kind findet man bei 16 – 33% der Parvovirus-B19-Infektionen. Die Rate von Erkrankungen beim werdenden Kind bzw. von letalen Ausgängen ist mit 0 – 15% allerdings deutlich niedriger. Kongenitale Defekte oder Fehlbildungssyndrome wurden bisher nicht beschrieben. Bei Kontakt einer Schwangeren mit an Ringelröteln Erkrankten sollte der

Parvovirus-B19-Immunstatus und ggf. eine PCR zum Nachweis der Virus-DNA bestimmt werden. Bei Verdacht auf eine frische Infektion (Parvovirus-B19, IgM positiv, PCR positiv) sollten wöchentliche Ultraschallkontrollen zur Abklärung eines Hydrops fetalis mit Messung der maximalen Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media erfolgen. Bei sonografischem V.a. einer fetalen Infektion kann zur weiteren Abklärung eine invasive Diagnostik mit Nachweis von Virus-DNA aus Fruchtwasser oder fetalem Blut erfolgen. Überschreitet die maximale Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media in der Folge 1,5 MOM (entspricht etwa einem Absinken des Hämoglobinwertes auf < 8 g/dl) ist eine intrauterine Bluttransfusion über die Nabelschnurvene angezeigt. Insbesondere Frauen, die in Risikoberufen arbeiten (z. B. Lehrerinnen, Kindergärtnerinnen) sollten über die Gefahren einer Parvovirus-B19-Infektion in der Schwangerschaft informiert werden und frühzeitig serologisch untersucht werden.

Fallbericht

Die 25-jährige Kindergärtnerin (IG/OP) stellte sich in der 18. SSW in unserer Ultraschallambulanz vor. Es zeigte sich ein Hydrops fetalis mit Kardiomegalie, ausgeprägtem Aszites und Pericarderguss (Abb. 1 und 2). Die Flussgeschwindigkeit der A. cerebri media zeigte sich mit 40 cm/s deutlich über dem Grenzwert von 1,5 MOM. Laut Patientin sei es zu Beginn der Schwangerschaft in ihrem Kindergarten gehäuft zu Fällen von Ringelröteln gekommen. Die durchgeführte



Abbildung 1



Abbildung 2



Abbildung 3



Abbildung 4

Serologie ergab den Verdacht auf eine maternale Parvovirus-B19-Infektion und die PCR zum Nachweis von Virus-DNA aus Fruchtwasser zeigte sich hoch positiv.

Aufgrund der frühen SSW (normalerweise werden Nabelschnurpunktionen erst nach der 20. SSW durchgeführt) gestaltete sich das therapeutische Management schwierig. In Anbetracht des ausgeprägten Befundes und des damit hohen Risikos eines IUFTs, entschlossen wir uns trotz der frühen SSW zu dem Versuch einer intrauterinen Transfusion. Diese wurde erstmals mit 18+4 SSW durchgeführt. Unter Ultraschallkontrolle konnten 6 ml speziell aufbereitetes, hochkonzentriertes Erythrozytenkonzentrat über die fetale Nabelschnurvene verabreicht werden. Hierbei zeigte sich ein fetaler Ausgangs-Hb-Wert von 6,7 g/dl. Eine

Woche später erfolgte bei weiterhin vorhandenem Hydrops fetalis und erhöhten Flussgeschwindigkeiten in der A. cerebri media eine erneute Transfusion mit Gabe von weiteren 10 ml. Die erneute Kontrolle in der 21. SSW zeigte dann bereits einen deutlichen Rückgang des Hydrops fetalis mit normwertigen Flussgeschwindigkeiten in der A. cerebri media. Daher wurde auf eine weitere Transfusion verzichtet. Im weiteren Verlauf bildete sich der Hydrops fetalis rasch vollständig zurück (Abb. 3 und 4). Der weitere Schwangerschaftsverlauf gestaltete sich in der Folge (die Patientin befindet sich mittlerweile in der 36. SSW) mit Ausnahme einer milden SGA-Entwicklung problemlos.

Nicht invasive pränatale Tests (NIPT) aus dem Blut Schwangerer

Bereits im Jahr 1997 gelang es der Arbeitsgruppe um den Wissenschaftler Lo das Vorhandensein zirkulierender DNA-Bruchstücke aus apoptotischen Trophoblastzellen im maternalem Plasma und Serum nachzuweisen. Sie werden als sogenannte zellfreie fetale DNA (cell free fetal DNA, cffDNA) bezeichnet. Der Anteil der cffDNA an der gesamten vorliegenden zellfreien DNA im maternalen Blut liegt dabei bei ca. 10%. Durch die Entwicklung von Methoden, die es erlauben, wenig genetisches Material effektiv zu amplifizieren und folgend zu sequenzieren, wurde es möglich, die wissenschaftlichen Erkenntnisse in die klinische Anwendung zu übertragen und diagnostisch zur Untersuchung bezüglich einer Trisomie 13 (Patau-Syndrom), 18 (Edwards-Syndrom) oder 21 (Down-Syndrom) zu nutzen.

Welche Tests gibt es?

In Deutschland gibt es aktuell drei verfügbare Tests zur Untersuchung der cffDNA: den PraenaTest (Firma LifeCodexx), den Panorama-Test (Firma Natera) und den Harmony Prenatal Test (Firma Ariosa). In der Frauenklinik ist die Durchführung all dieser Tests möglich.

Wie funktionieren die Tests?

Zur Analyse der cffDNA werden verschiedene Methoden angewandt.

1) Shotgun massively parallel Sequencing (s-MPS)

- Nach der Gewinnung zellfreier DNA aus dem mütterlichen Blut wird eine Sequenzierung des genetischen Materials durchgeführt ohne dabei zwischen maternalen und fetalen Anteilen zu unterscheiden. Durch Vergleich der vorliegenden Nukleotidsequenz mit einem Referenzgenom kann in der Folge festgestellt werden, von welchem Chromosom die Nukleotidsequenz stammt. Liegt ein zusätzliches Chromosom vor,

so liegt der Anteil der zellfreien DNA über den Normbereich.

- Dieses Verfahren wendet der PraenaTest an.

2) Targeted massively parallel Sequencing (t-MPS)

- Bei diesem Test werden lediglich die zu untersuchenden Chromosomen 13, 18, 21, X und Y amplifiziert und sequenziert und dann die vorliegenden jeweiligen Mengen mit einem Referenzgenom verglichen.
- Dieses Verfahren wendet der Harmony Prenatal Test an.

3) Single Nucleotide Polymorphisms (SNP)

- Als SNPs bezeichnet man Veränderungen der Nukleotidsequenz im Genom, die 90% aller genetischen Varianten im menschlichen Genom darstellen. Maternale und fetale Veränderungen können unterschieden werden.
- Dieses Verfahren wendet der Panorama-Test an.

Wie hoch ist die Nachweisrate?

Die Nachweisrate für eine Trisomie 21 liegt bei allen Testverfahren bei ca. 99%, bei Trisomie 13 und 18 etwas geringer. Die Falsch-positiv-Raten liegen für eine Trisomie 21 bei 1 – 2/1000, da das Vorliegen eines auffälligen Befundes durch plazentare Mosaik bedingt sein könnte.

Was bedeutet ein positiver Test für das weitere Vorgehen?

Bei Vorliegen eines positiven Tests sollte eine invasive Diagnostik zur Bestätigung durchgeführt werden, insbesondere wenn die Schwangere aufgrund des auffälligen Befundes einen Schwangerschaftsabbruch wünscht.

Gibt es Probleme bei der Durchführung der NIPT?

In einigen Fällen liegt zu wenig cffDNA im maternalen Blut vor. Damit ein Test ausgewertet werden kann, muss der

Fortsetzung des Artikels von Seite 3

Anteil der cffDNA mindestens 4% betragen. Die Menge der vorliegenden cffDNA ist unter anderem vom Schwangerschaftsalter, aber auch vom maternalen Gewicht abhängig. Der Anteil der Untersuchungen maternalen Blutes ohne Auswertung liegt derzeit bei 2%.

Wer darf den Test durchführen?

Vor der Durchführung der Untersuchung an cffDNA muss der Schwangeren nach dem Gendiagnostikgesetz eine genetische Beratung angeboten werden. Die Gendiagnostik-Kommission (des Robert Koch Institutes) hat in einer Mitteilung vom 12.03.2014 klargestellt, dass es sich bei der NIPD um eine genetische Analyse im Rahmen einer vorgeburtlichen genetischen Untersuchung handelt, da sie an genetischem Material erfolgt. Somit muss die genetische Beratung gemäß § 15 Abs. 3 entsprechend § 10 Abs. 2 und 3 GenDG erfolgen. Die Voraussetzung zur Durchführung dieser fachgebundenen genetischen Beratung bei NIPD durch Gynäkologinnen und Gynäkologen ist der Erwerb einer entsprechenden Qualifikation.

Wie hoch sind die Kosten?

■ Anbieter LifeCodexx (PraenaTest) Deutschland

€ 825,-/€ 985,- (Express-Auswertung)

■ Ariosa (Harmony Prenatal Test)

€ 485,-/+ € 10,-
(bei zusätzlicher Geschlechtsbestimmung)

■ Natera (Panorama-Test)

€ 595,-/€ 635,- (bei Triploidie-Testung)

Macht die NIPD eine ultrasonografische Untersuchung des Kindes unnötig?

Die Untersuchung der cffDNA ermöglicht bislang lediglich den Nachweis der Trisomie 13, 18, 21 und gonosomale Chromosomenstörungen wie das Turner- (45, X0) oder das Klinefelter-Syndrom (46, XXY). **Dies macht insgesamt nur etwa 10 – 15% aller angeborenen Fehlbildungen aus.**

Der Durchführung einer NIPD sollte eine differenzierte sonografische Untersuchung vorausgehen. Ergeben sich bei dieser z. B. eine Nackenfaltenmessung (NT) > 95.

Anlage:

- Nach Veröffentlichung der S1-Leitlinie „Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen“ finden Sie beiliegend unseren neu angepassten Standard.

Perzentile oder sonografisch andere Hinweise für eine Fehlbildung des Kindes, so sollte mit der Patientin ggf. direkt über eine invasive weitere Abklärung gesprochen werden.

Zudem kann mittels NIPD lediglich der Nachweis oben genannter Chromosomenstörungen erbracht werden. Eine Aussage über mögliche strukturelle Fehlbildungen des Kindes, z. B. das Vorliegen einer Omphalozele oder anderer genetischer Syndrome oder Fehlbildungen, ist nicht möglich. Daher sollte in jedem Fall um die 21. SSW ein zusätzliches detailliertes Organscreening erfolgen.

Des Weiteren gilt es zu bedenken, dass bei der Durchführung des ETS zusätzlich das Risiko für das Auftreten einer Präeklampsie sowie das Frühgeburtsrisiko untersucht und präventive Maßnahmen eingeleitet werden können.

Wie ist das Vorgehen an der Erlanger Frauenklinik?

Vor der Durchführung der NIPD erfolgt eine differenzierte Ultraschalluntersuchung. Zur Vorstellung soll ein Überweisungsschein mitgebracht werden. Die Kosten für die Untersuchung müssen in der Regel selbst getragen werden. Ggf. kann bei der Krankenkasse eine Kostenübernahme beantragt werden.

FHK Veranstaltung

■ Adventstreffen des Gynäkologischen Universitäts-Krebszentrums und des Universitäts-Brustzentrums Franken 2014: Diagnostik und Therapie der gynäkologischen Tumoren

Termin: 03.12.2014, 15.00 – 19.15 Uhr

Veranstaltungsort:

Kleiner Hörsaal der Frauenklinik Erlangen

■ Spezielle Qualifizierung auf dem Gebiet der Endometriose

Termin: 07.02.2015, 09.00 – 18.00 Uhr

Veranstaltungsort:

Bibliothek der Frauenklinik, Erlangen

Impressum

Herausgeber:

Universitätsklinikum Erlangen
Frauenklinik
Universitätsstr. 21/23, 91054 Erlangen
Tel.: 09131 85-33553
Fax: 09131 85-33456
fk-direktion@uk-erlangen.de
www.frauenklinik.uk-erlangen.de

V.i.S.d.P.:

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Gesamtherstellung:

Universitätsklinikum Erlangen, Kommunikation,
91012 Erlangen