

Inhalt – Themenheft Gynäkologie

- | | | | |
|--------------------|--|--------------------|--|
| Seite 2 | Der Fall aus der Praxis | Seite 12 | Der nicht-invasive Pränataltest (NIPT) als Kassenleistung |
| Seite 3 | Hormonuntersuchungen bei gestörter Ovarfunktion | Seite 13 | Impfungen vor und während der Schwangerschaft |
| Seite 4/5 | TORCH-Screening aktuell | Seite 14/15 | Vitamin D: Auch ein Problem in der Schwangerschaft? |
| Seite 6/7 | Präeklampsie – Komplikation in der Schwangerschaft | Seite 16/17 | Zwei Jahre organisierte Krebsfrüherkennung: Daten aus der interdisziplinären Routineversorgung |
| Seite 8/9 | Veränderungen der Laborwerte in der ungestörten Schwangerschaft | Seite 18 | Präpartale Rhesusprophylaxe: Gezielt dank NIPT-RhD |
| Seite 9/10 | Hepatitis B: Screening in der Schwangerschaft im Umbruch | Seite 19/20 | Kontrazeptiva und Gerinnungsstörungen |
| Seite 10/11 | Precision Medicine in Breast Cancer – Genexpressionsassays in der Pathologie | | |

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

als wir vor über zwei Jahren unseren letzten Newsletter veröffentlichten, lag die 7d-Corona-Inzidenz bei vier pro 100.000. Wir waren damals der Meinung, mit dem Thema „Diabetes“ wieder die Tür zum normalen Praxisalltag öffnen zu können. Das war sicher etwas verfrüht: In den vergangenen zwei Jahren hat die Pandemie wesentliche Ressourcen unserer Labore und vermutlich der meisten Ihrer Praxen und Kliniken beansprucht.

Der aktuelle Newsletter richtet den Fokus auf das Fachgebiet Gynäkologie und Geburtshilfe, in dem es zuletzt einige Neuerungen gab, die Ihren Patientinnen mittlerweile als diagnostische Tests zur Verfügung stehen. Dazu zählt an prominenter Stelle der nicht-invasive Pränataltest (NIPT) zur Diagnostik der Trisomien 13, 18 und 21 aus dem mütterlichen Blut, der seit 01.07.2022 auch bei gesetzlich versicherten Schwangeren bei gegebener Indikation in Anspruch genommen und von der Kasse vergütet wird.

Eine interessante Innovation ist der Genexpressionstest Oncotype DX® zur Prognose des Mammakarzinoms als Entscheidungskriterium für oder gegen eine Chemotherapie. Dieser Test wird bisher exklusiv im zum Sonic-Verbund gehörenden MVZ für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik Trier durchgeführt.

Last but not least geht am 01.01.2023 das Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen mittels Co-Testung

(Zytologie+HPV) in die „2. Runde“ bzw. den zweiten Dreijahreszyklus. Wir können nicht mit Sicherheit sagen, ob die Inanspruchnahme im ersten Zyklus den Erwartungen entsprochen hat, verzeichnen aber unabhängig von Lockdowns und Maßnahmen rückläufige Anforderungszahlen über den gesamten Zeitraum der Pandemie.

Dessen ungeachtet richtet sich dieser Newsletter natürlich nicht nur an Gynäkologen. Bestimmte Infektionen in der Schwangerschaft werden oft primär beim Hausarzt gesehen. Probleme wie Kontrazeptiva und Gerinnungsstörungen, Impfungen in der Schwangerschaft oder schwangerschaftsbedingte Veränderungen von Laborwerten sind für mit- und weiterbehandelnde Ärzte vieler Fachrichtungen relevant. Und einer Präeklampsie als geburtshilflichem Notfall kann jeder im Hausbesuchs- oder Notdienst tätige Kollege gegenüberstehen.

Viel Spaß beim Lesen!

Mit freundlichen kollegialen Grüßen



Prof. Dr. med. Tammo von Schrenck
Geschäftsführer
Medizinisches Labor Oldenburg

“Jede Zyklusstörung, besonders Polymenorrhoe, sollte ernst genommen und abgeklärt werden. Wir Frauenärztinnen und Frauenärzte sind gefragt: Wir müssen aufmerksam sein und aufklären.”

Dr. Kathleen Linca

Dr. med. Kathleen Linca

Der Fall aus der Praxis

Eine 38-jährige Patientin mit Kinderwunsch seit 4 Monaten ist besorgt, weil sie seit dem Absetzen der Pille keine spontane Blutung hatte. Sie fühlt sich schlapp, hat Schlafprobleme und Haarausfall. Ihre Frauenärztin hat sie beruhigt (“Post-Pill-Amenorrhoe”), doch jetzt ist ihre Geduld am Ende.

fest im Job, sei erfolgreich, habe eine große Wohnung für den Nachwuchs gekauft. Ihr Mann sei flexibel, könne sich auch um die Familie kümmern: Der richtige Zeitpunkt für Kinder! In der Vaginalsonographie zeigen sich ein schmales Endometrium und *nur ein antraler Follikel*.

Östradiol aussagekräftig! Die Chance auf eine Schwangerschaft war also schon vor 4 Jahren eingeschränkt. Jetzt ist sie gleich null. Die moderne Frau ist selbstbewusst und selbstbestimmt, verfolgt ihre Ziele, nutzt ihre beruflichen Chancen. Das kostet Zeit, die sie im Hinblick auf die Fertilität oft nicht hat. Bei Einnahme der Pille über 20 Jahre und länger kennt sie ihren eigenen, natürlichen Zyklus nicht oder glaubt sogar, er sei regelmäßig. Wenn die Eizellreserve zur Neige geht, treten regelmäßig Zyklusstörungen auf. Unter der Pille bleiben diese aus: Die Perimenopause beginnt unbemerkt.



Die Patientin war noch nie schwanger. Die Anamnese ist leer. Seit der Menarche mit 12 Jahren habe sie stets unter starker Dysmenorrhoe gelitten, mit der Pille mit 15 Jahren wurde es erträglich. Die Pille habe sie nur einmal vor 4 Jahren wegen Kinderwunsch kurz abgesetzt. Daraufhin habe ihr Zyklus „völlig verrückt gespielt“ (Blutung alle 2 bis 3 Wochen, stärkste Schmerzen). Die Frauenärztin habe damals ihren Hormonstatus überprüft: Die Werte seien „in Ordnung“.

Dann habe sie sich beruflich verbessert und deshalb die Pille wieder eingenommen. Jetzt stehe sie mit beiden Beinen

Labor: FSH 94 IU/l, Östradiol 8 pmol/l, AMH unter der Nachweisgrenze. Diagnose: *prämatüre Ovarialinsuffizienz*. Mit 38 Jahren! Das Paar ist sprachlos, aber beim nächsten Termin gefasst, hat sich informiert und weiß, was das erhöhte FSH bedeutet. Warum ist es nicht schon 4 Jahre zuvor erkannt worden? Im Labor vom 3. Zyklustag lagen das FSH bei 6 IU/l und das Östradiol bei 850 pmol/l.

Unauffällig? Keinesfalls! Durch den Östradiolwert (erhöht u.a. bei Follikelpersistenz) wurde das FSH downreguliert. *Der FSH-Wert ist nur bei niedrigem*

Frauen sollten also *ab Anfang 30 ausführlich über die Grenzen der Fertilität informiert werden* (z. B. bei der Vorsorge, besonders bei Dysmenorrhoe oder bekannter Endometriose). Vor allem eine ovarielle Endometriose beeinträchtigt durch ihr destruirendes Wachstum die Eizellreserve. Jede Zyklusstörung, besonders eine Polymenorrhoe, sollte ernst genommen und abgeklärt werden. Wir Frauenärztinnen und Frauenärzte sind gefragt: *Wir müssen aufmerksam sein und aufklären*. In den Medien wird suggeriert, dass zu jedem Zeitpunkt alles möglich ist. Auch die moderne Reproduktionsmedizin kann aber in solchen Fällen nur noch selten helfen.

Dr. med. Hans-Ulrich Altenkirch und Dr. med. Anja-Britta Sundermann

Welche Hormonuntersuchungen sind bei gestörter Ovarfunktion sinnvoll?

Eine gestörte Ovarfunktion führt zu unterschiedlichen Symptomen wie:

- Oligomenorrhoe, Amenorrhoe oder Polymenorrhoe
- Unerfülltem Kinderwunsch
- Androgenisierung
- Anovulatorischem Zyklus, Corpus-Luteum-Insuffizienz

Trotz dieser klinischen Unterschiede ist das labordiagnostische Vorgehen im Wesentlichen gleich, es sind nämlich folgende vier häufig in Frage kommenden Ursachen auszuschließen:

- **Primäre Ovarialinsuffizienz**
z. B. prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI), M. Addison, iatrogen
- **Hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz**
- **Hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz** (oft ohne Androgenisierungssymptome)
- **Schilddrüsenfunktionsstörungen**

Der Ausschluss/Nachweis dieser vier Ursachen erfolgt mittels folgender Basisdiagnostik, wobei die Blutentnahmen stets am Zyklusanfang (2. bis 4. Zyklustag) erfolgen sollten:

- **FSH, LH, Östradiol**
- **Prolaktin**
- **Testosteron zusammen mit SHBG und DHEA-S**
- **TSH**

Auch ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus kann zu einer gestörten Ovarfunktion führen.

Die **hypothalamische-hypophysäre Ovarialinsuffizienz** (Gonadotropine normal oder erniedrigt) kommt als Diagnose in Frage, wenn die anderen Hormonstörungen ausgeschlossen sind.

Bei Frauen, bei denen perimenopausal eine **beginnende primäre Ovarialinsuffizienz** möglich ist, sollte im ersten Schritt lediglich LH, FSH und Östradiol bestimmt werden. Ist ein Klimakterium ausge-

schlossen, sind die weiteren Hormone zu bestimmen: Prolaktin, TSH, Testosteron+SHBG, DHEA-S

Die weitere Auswahl von Messgrößen orientiert sich an den klinischen Fragestellungen und an den Ergebnissen der Basisdiagnostik:

- Bei **Kinderwunsch** wird zur Einschätzung der ovariellen Funktionsreserve die Bestimmung von AMH empfohlen.
- Bei Frage nach einem **PCO-Syndrom** werden schon in der Erstdiagnostik die Bestimmung von 17-OH-Progesteron, Androstendion sowie die Abklärung einer Insulinresistenz (z. B. HOMA-IR) empfohlen. Etwa 30 % der PCO-Patientinnen haben sonografisch unauffällige Ovarien! Ein auffälliger LH/FSH-Quotient kann ein Frühsymptom sein, AMH ist häufig erhöht.
- Bei auffälligen Werten von DHEA-S kann bei unauffälligem 17-OH-Progesteron am Zyklusanfang ein **nicht-klassisches AGS** weitgehend ausgeschlossen werden.
- Bei **Androgenisierung** ist die Bestimmung von Androstendion zu erwägen.
- Die **Lutealphasen-Insuffizienz** ist bei normaler Zykluslänge wenig wahrscheinlich. Die Ausschlussdiagnostik wird vor allem bei der Frage nach Sterilität durchgeführt und erfolgt anhand einer zweimaligen mittlutealen Progesteron- und Östradiolbestimmung (ca. 5-6 Tage nach der vermuteten Ovulation).
- Bei Menorrhagien sollte ein **Von-Willebrand-Syndrom** nicht übersehen werden.
- Der Ausschluss eines **M. Cushing** erfolgt mit dem Dexamethason-Hemmtest und der Bestimmung des Mitternachtscortisols im Speichel. Diese Diagnostik sollte aber nur bei klinisch begründetem Verdacht erfolgen. Ein alleiniges metabolisches Syndrom gilt nicht als Indikation für den Ausschluss eines M. Cushing.



PD Dr. med. Ursula Meyer-König und Tino Donner

TORCH-Screen aktuell

Viele Infektionen in der Schwangerschaft laufen asymptomatisch oder mit unspezifischen Symptomen ab. Folgen für das Kind können jedoch gravierend sein – von Abort bis Früh- oder Totgeburt, Entwicklungsretardierung und diverse kongenitale Syndrome, je nachdem wann die Übertragung stattfindet und ob bereits schützende mütterliche Antikörper (Ak) vorhanden sind.

Der Immunologe A. J. Nahmias differenzierte perinatale Infektionen mit ähnlichem klinischem Verlauf bei Kleinkindern und verwendete 1971 erstmals den Begriff TORCH für **Toxoplasmose**, **Rubella**, **Cytomegalovirus**, **Herpes-simplex-Virus**. In Folge wurde der Begriff erweitert um **Syphilis** und andere Erreger (**Others**) und zum Acronym des serologischen Screenings bei Schwangeren und Neugeborenen. Mit der Weiterentwicklung diagnostischer Möglichkeiten und der Veränderung der Epidemiologie kongenitaler Infektionen stand dieser klassische Screening-Ansatz zunehmend in der Kritik. Gefordert wurde eine gezielte symptomorientierte Diagnostik unter Berücksichtigung moderner diagnostischer und molekularbiologischer Methoden. Nachfolgend geben wir Ihnen einen Überblick über die wichtigsten schwangerschaftsrelevanten Infektionen. Der Fokus liegt hierbei auf der Diagnostik im Labor.

Eine aktuell hohe Relevanz der **Syphilis** ergibt sich aus der seit 2010 stetig ansteigenden Zahl gemeldeter Syphilisfälle (2020 BRD: 7.370 gemeldete Fälle). Trotz dieser Entwicklung bleibt die Zahl der konnatalen Syphilis in Deutschland mit ca. 3 Fällen pro 100.000 Geburten/Jahr noch gering. Die diaplazentare Übertragung auf den Fetus ist zu jedem Zeitpunkt möglich, ebenso sind peripartale Transmissionen beschrieben. In der Mutterschaftsrichtlinie (MuRi) ist die Durchführung der Syphilis-Suchreaktion zu einem möglichst frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft vorgesehen.

Bei entsprechender Risikoanamnese sollte der Syphilis-Suchtest im 3. Trimenon wiederholt werden. Bei fraglichem oder **reaktivem** Suchtest wird ein Bestätigungstest durchgeführt. Ist dieser **positiv**, so schließt sich eine quantitative Bestimmung der Aktivitätsparameter (Cardiolipin-Ak, spezifische IgM-Ak) an. Wichtig ist, dass ein negativer IgM-Ak nicht in jedem Fall eine aktive Syphilis ausschließt. In der postnatalen Diagnostik kann die PCR aus Blut, Liquor oder Geburtsmaterial die vergleichenden serologischen Untersuchungen von Mutter und Kind ergänzen.

Bei einer **Toxoplasmose**-Primärinfektion der Mutter nimmt mit Dauer der Schwangerschaft einerseits die Wahrscheinlichkeit der diaplazentaren Übertragung zu und andererseits die Schwere des Krankheitsbildes beim Kind ab. Als Hauptinfektionswege gelten die Aufnahme von rohem, zystenhaltigem Fleisch und die orale Aufnahme von Oozysten (Gartenarbeit, Kontakt zu Katzen, Katzenklo).



Ist eine Infektion bereits vor der Gravidität nachgewiesen worden, so ist der Fetus in der Regel durch maternale Ak geschützt. Da 70-80 % der Schwangeren in Deutschland keine Immunität aufweisen, sollten vor oder möglichst früh in der Schwangerschaft entspre-

chende serologische Untersuchungen durchgeführt werden. Da eine serologische Bestimmung im Rahmen der MuRi nur bei begründetem Verdacht auf eine frische Infektion vorgesehen ist, werden diese als IGel angeboten. Bei fehlender Immunität haben sich regelmäßige serologische Verlaufskontrollen im Abstand von 8 Wochen, ggf. in Kombination mit einer Hygieneberatung der Schwangeren, als sinnvoll erwiesen. Im Verdachtsfall wird die Serologie ergänzt durch Immunoblot und die Aviditätsbestimmung. Hochavide Antikörper schließen eine akute Infektion aus. Zur weiteren Abklärung kann eine PCR pränatal aus Fruchtwasser oder Nabelschnurblut und postnatal aus Blut, Liquor oder Geburtsmaterial durchgeführt werden.

Aufgrund einer Impfquote von > 90 % mit dem attenuierten Kombinations-Lebendimpfstoff (MMR) ist die Anzahl der Fälle des kongenitalen **Röteln**-Syndroms (CRS) rückläufig (letzter gemeldeter Fall der BRD 2015).

Immunität und damit Schutz vor CRS für die bestehende Schwangerschaft kann angenommen werden, sofern zwei Rötelnimpfungen dokumentiert oder spezifische IgG-Ak vor Eintritt der Schwangerschaft nachgewiesen worden sind.

Andernfalls sollten im Rahmen der MuRi Röteln – IgG-Ak zur Klärung der Immunitätslage bestimmt werden. Erfordern anamnestische Angaben eine weiterführende Diagnostik, stehen zusätzlich Immunoblot und Aviditätsbestimmung zur Eingrenzung des Infektionszeitpunktes sowie IgM-Ak-Tests und RT-PCR zur Verfügung. Letzterer erlaubt auch eine sichere intrauterine Rötelnvirusdiagnostik.

Eine kongenitale Infektion mit dem humanen Cytomegalovirus (HCMV) ist die wichtigste Ursache für Entwicklungsverzögerung und Schwerhörigkeit weltweit (0,5-2 % aller Neugeborenen). Sie kommt insbesondere bei Primärinfektionen vor der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) vor (Transmissionsrate 30-40 %).

können. Die Diagnose einer konnatalen HCMV-Infektion sollte möglichst bis 2 Wochen post partum gestellt werden, danach ist die Abgrenzung zur postpartalen Infektion schwierig. Aufgrund der Ausscheidung großer Virusmengen ist besonders Urin, aber auch Speichel geeignet für den HCMV-Nachweis mittels PCR.

Nach einer Primärinfektion der Mutter können bei 5-15 % der zunächst asymptomatischen Kinder Spätsymptome auftreten; daher sollten die Kinder bis zu ihrem 6. Lebensjahr überwacht werden.

Für Frauen im gebärfähigen Alter wird eine Durchseuchung von ca. 82 % mit **Herpes-Simplex**-Virus Typ 1 (HSV-1) und 18 % Typ 2 (HSV-2) beschrieben. Perinatal kann vor allem ein primärer

weis nach der 32. SSW (siehe auch Artikel von C. Noah in dieser Ausgabe des Newsletters). Infektionen mit dem Parvovirus B 19 sind insbesondere bis zur 20. SSW bei Primärinfektionen relevant. Nach HCMV ist dies die zweithäufigste schwangerschaftsrelevante Virusinfektion, die zu schwerer fetaler Anämie bis hin zum Hydrops fetalis führen kann. In der BRD ist mit 1.000-2.000 Fällen bei Schwangeren pro Jahr zu rechnen.

Weitere anlassbezogen relevante bakterielle Infektionserreger sind u.a. Listerien, Streptokokken der Gruppe B und Gonokokken; als virale Erreger kommen u.a. VZV, HTLV-1, Zikavirus, und SARS-CoV 2 in Betracht, auf die hier nicht im Detail eingegangen werden kann. Ihr Labor berät Sie gerne.



Bei der aktuellen epidemiologischen Lage (Durchseuchung der Schwangeren ca. 42 %) ist in Deutschland jährlich mit 80–160 Fällen von konnataler HCMV-Infektion zu rechnen. Ein generelles Screening der Schwangeren auf HCMV-IgG-Ak ist in den MuRi nicht vorgesehen, aber zu einem möglichst frühen Zeitpunkt, am besten bei der Erstserologie, empfehlenswert. Zur Nachtestung werden Seren von Schwangeren bei uns im Labor grundsätzlich archiviert. Die Ergänzung der Serologie durch Immunoblot und Aviditätsbestimmung hilft dabei, eine Primärinfektion von einer Reaktivierung zu unterscheiden. Bei auffälligem Befund ist die HCMV-PCR aus Fruchtwasser erst nach der 21. SSW sinnvoll, da die ausgeschiedenen Virusmengen vorher zu gering sein

Herpes genitalis zu schweren Infektionen des Kindes (Herpes neonatorum) führen. Kongenitale Infektionen sind (sehr) selten. Eine generelle Bestimmung von HSV-Ak bei Schwangeren ist laut MuRi nicht vorgesehen.

Zur Diagnose einer bestehenden Infektion erfolgt immer der direkte Virusnachweis mittels PCR – primär aus Bläscheninhalt, wenn vorhanden, und ggf. aus diversen anderen klinischen Materialien.

Unter dem Buchstaben „O“ des Acronyms TORCH werden weitere wichtige pränatale Infektionen subsumiert. Dazu gehören laut MuRi das Angebot einer HIV-Serologie, der DNA-Nachweis aus Urin auf Chlamydia trachomatis und der HBs-Antigennach-

Merksätze für die Diagnostik:

- **Innerhalb der ersten 12 Monate schützen i.d.R. mütterliche IgG-Ak das Kind vor schweren Infektionen (Nestschutz).**
- **Reaktivierung oder Infektion mit bestimmten Erregern kann zur polyklonalen-B-Zell-Stimulation führen; in der Folge werden IgM-Ak gegen verschiedene Antigene und Erreger gebildet ohne Hinweis auf akute Infektion. Dies erfordert eine differenzierte Abklärung.**
- **Bei Hinweis auf prä- oder perinatale Infektion ist der molekulargenetische Erregernachweis das diagnostische Mittel der Wahl.**

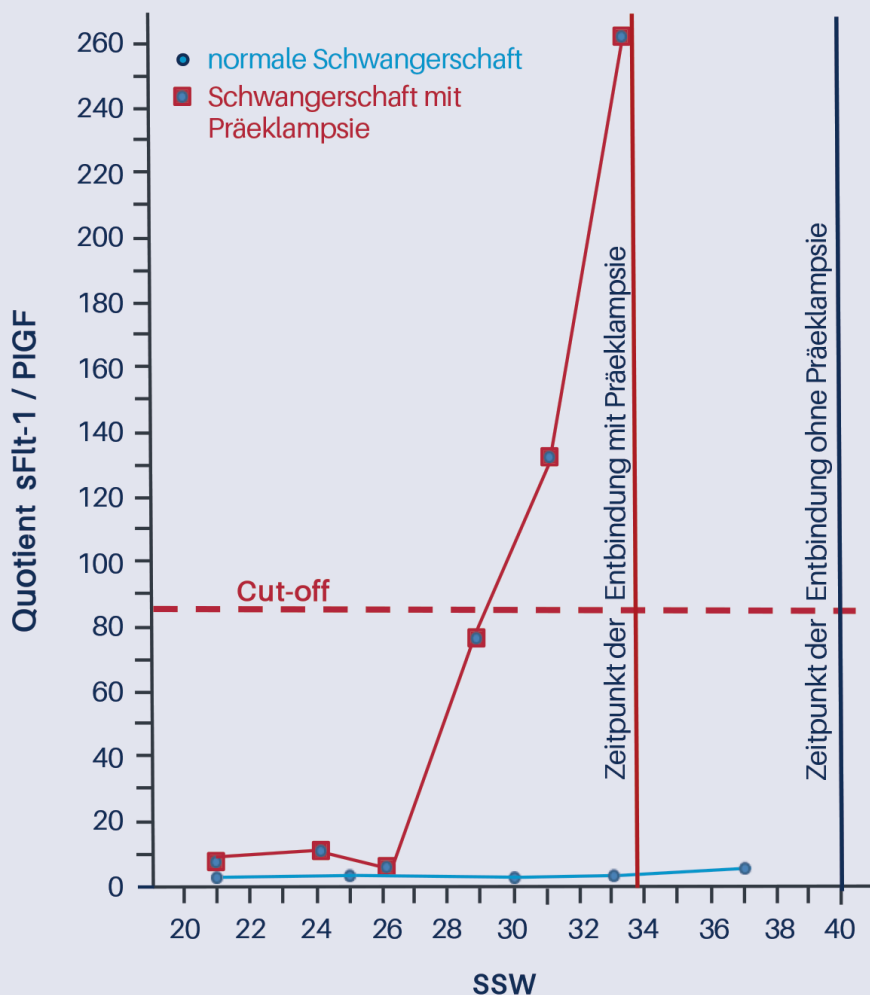
Dr. rer. nat. Manuela Kitschmann-Prawitt

Komplikation in der Schwangerschaft - Präeklampsie

Bei der Präeklampsie handelt es sich um eine Erkrankung in der Schwangerschaft, die bei 5-7 % aller Schwangerschaften weltweit auftritt. Sie zählt zu den TOP 3 der häufigsten Schwangerschaftskomplikationen. Sie ist durch das erstmalige Auftreten oder die Verschlimmerung von Bluthochdruck zusammen mit einer vermehrten Eiweißausschei-

dung im Urin nach der 20. Schwangerschaftswoche gekennzeichnet. Eine Präeklampsie kann mit milden Symptomen wie Kopfschmerzen oder Übelkeit beginnen, über schwere Symptome wie pathologisch erhöhte Leberwerte, Hirn- oder Lungenödeme (HELLP) bis hin zu schwersten Erkrankungen wie Hirnblutungen oder Schlaganfall,

Krampfanfällen oder Koma (Eklampsie) führen. Allen Formen der Präeklampsie ist gemeinsam, dass sie mit einer reduzierten placentaren Durchblutung einhergehen, die das fetale Wachstum und die fetale Sauerstoffzufuhr beeinträchtigen, so dass das Risiko einer Totgeburt steigt, dem nur mit einer vorzeitigen Entbindung entgegen-



- normale Schwangerschaft – normale Angiogenese – normaler Quotientenverlauf
- Präeklampsie – reduzierte Angiogenese – ansteigender Quotientenverlauf

ABB. 1 Beispiel: Verlauf Quotient normale Schwangerschaft vs. Schwangerschaft mit Präeklampsie



gewirkt werden kann. Um diese Schwangerschaften besser erkennen und managen zu können, haben sich zwei Verfahren etabliert – das Präeklampsie-Screening und die Präeklampsie-Diagnostik. Das Präeklampsie-Screening kann im Rahmen des klassischen Ersttrimester-Screenings zwischen der 11. und 14. SSW durchgeführt werden. Dabei werden PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein A) und PlGF (Placental growth factor) gemessen und anschließend unter Einbezug weiterer Angaben, z. B. Anamnese, Blutdruck der Schwangeren und Ultraschallbefunde, das Risiko errechnet, ob die Gefahr besteht, zu einem späteren Zeitpunkt (> 20. SSW) eine Präeklampsie zu entwickeln.

Bei einem erhöhten Risiko, eine Präeklampsie zu entwickeln, wird die Gabe von ASS 150 mg täglich empfohlen. (Nicolaides et al., ASPRE trial, doi: 10.1002/uog.188169).

Bei der Präeklampsie-Diagnostik werden der anti-angiogene Faktor sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) und der angiogene Faktor PlGF (placental growth factor) gemessen und der Quotient der beiden Konzentrationen errechnet. Die Höhe des Quotienten erlaubt eine Einschätzung, ob die

Patientin eine Präeklampsie entwickeln wird oder nicht. Für die Einschätzung des Risikos haben sich folgende Cut-offs bewährt, ab der der errechnete Quotient als auffällig gilt (Stepan et al., 2015, DOI: 10.1002/uog.14799):

SSW < 34 (bis 33+6) Cut-off von 85
SSW > 34 (ab 34+0) Cut-off von 110

Bei Quotienten im Bereich zwischen 38 und dem jeweiligen Cut-off wird eine Kontrollmessung nach ca. einer Woche empfohlen. Dabei kann die Vorhersage einer Präeklampsie vier bis fünf Wochen vor Auftreten der klinischen Anzeichen erfolgen.

Wissenswertes:

Für die korrekte Messung der Parameter ist zu berücksichtigen, dass sie thermolabil sind und die Proben am besten als gefrorenes Serum zugeschiedt werden. Das Präeklampsie-Screening ist eine reine IGEL-Leistung und wird nicht von den Krankenkassen übernommen. Die Präeklampsie-Diagnostik ist bis SSW 23+6 eine IGEL-Leistung, ab SSW 24+0 eine Kassenleistung, die bis zu 3x in der jeweiligen Schwangerschaft wiederholt werden kann.

Welche Indikationen sprechen für Präeklampsie-Screening/-Diagnostik:

- Vorangegangene Schwangerschaft mit Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP
- Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP in der Familie
- Chronische Vorerkrankungen wie Hypertonie, Diabetes, Nierenleiden, Thrombophilie oder Autoimmunerkrankungen
- Mehrlingsschwangerschaft
- Patientinnen afrikanischer bzw. afroamerikanischer Herkunft
- Junge Erstgebärende
- Schwangere über 40 Jahre
- Übergewicht (BMI über 35)
- Chronischer oder schwangerschaftsinduzierter Hypertonus > 140/90 mmHg
- Proteinurie
- Niedriges PAPP-A beim Ersttrimester- oder beim integrierten Screening

PD Dr. med. habil. Gregor Caspari

Veränderungen der Laborwerte in der ungestörten Schwangerschaft

In der ungestörten Schwangerschaft sind die Veränderungen der Laborwerte geprägt von einer umfassenden hormonellen Umstellung sowie von Wassereinlagerungen, die zu einer Erhöhung des Plasmavolumens führen. Durch diese Verdünnung werden zahlreiche Laborwerte physiologisch erniedrigt.

Hämatologische Parameter

Die Erhöhung des Plasmavolumens führt zu einer relativen Verminderung der Erythrozytenkonzentration, der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokrit, obwohl die Erythrozytenmasse um 20–30 % zunimmt (Pseudoanämie). Die Untergrenze des Referenz-

Bei Werten unter 50.000 / μl kann ein Kaiserschnitt problematisch werden. Die Konzentration der Leukozyten und insbesondere der neutrophilen Granulozyten steigt hingegen physiologisch auf Werte an, bei denen man bei der nicht schwangeren Frau ein Entzündungsgeschehen vermuten würde (bis ca. 15.000 / μl). Die Unterscheidung zu echten Entzündungen bzw. Infektionen ergibt sich aber meist aus der klinischen Symptomatik.

Niere

Entsprechend dem höheren Plasmavolumen nimmt der renale Plasmafluss und die GFR um 60–80 bzw. 50 % zu, die Serumkreatinin- und die Harnstoff-Konzentration nehmen deutlich ab. Die

bleiben die Leberwerte in ihren Referenzbereichen. Jede Enzymerhöhung bedarf daher der Abklärung. Die Alkalische-Phosphatase-Aktivität steigt ab Mitte bis zum Ende der Schwangerschaft aufgrund der zusätzlichen Bildung in der Plazenta auf das 2-4fache.

Glucose

Da ein Teil der Blutglucose für den Fetus „reserviert“ ist, ist die postprandiale Glucosekonzentration höher und die präprandiale Glucosekonzentration niedriger als bei Nichtschwangeren, der Durchschnitt und der HbA1c-Wert sind jedoch vergleichbar. Bei allen Schwangeren wird ein oraler Glucosetoleranztest mit 75 g Glucose durchgeführt. Die Grenzwerte sind nüchtern 92 mg/dl, nach einer Stunde 180 mg/dl und nach zwei Stunden 153 mg/dl. Sollte einer der drei Werte erreicht oder überschritten werden, spricht das für einen Schwangerschaftsdiabetes.

Akute-Phase-Proteine

Die Konzentration von CRP sowie einigen weiteren Akute-Phase-Proteinen steigt während der Schwangerschaft an. Genaue Grenzen kann man nicht angeben, sodass die Abgrenzung von Entzündungen und Infektionen im Einzelfall schwierig sein kann. Ähnlich wie bei den Leukozyten spielt hier das klinische Bild eine wesentliche Rolle.

Hormone

HCG

HCG ist das Markerhormon der Schwangerschaft, es wird am 8.-11. Tag nach der Befruchtung nachweisbar. Im ersten Trimenon verdoppelt sich seine Konzentration etwa alle 48 Stunden.

Thyreotropes Hormon (TSH)

HCG stimuliert wegen der Identität seiner α -Kette mit der von TSH den TSH-Rezeptor und bewirkt so eine physiologische



bereichs liegt im ersten und dritten Trimenon bei 11 g/dl, im zweiten Trimenon bei 10,5 g/dl. In der zweiten Schwangerschaftshälfte nimmt die Konzentration der Thrombozyten ebenfalls leicht ab. Bei etwa jeder sechsten Frau liegt sie unterhalb der Untergrenze des Referenzbereichs von 150.000 / μl . Ein Unterschreiten der Konzentration von 100.000 / μl kann zusammen mit einer hämolytischen Anämie und erhöhten Leberwerten ein Hinweis auf ein HELLP-Syndrom sein.

Warnwerte für eine Nierenfunktionsstörung bzw. Präeklampsie liegen bei 0,85 bzw. 1,2 mg Creatinin/dl. **Die Formeln zur Berechnung der GFR aus dem Serumkreatinin sind während der Schwangerschaft nicht anwendbar.** Hingegen steigt die Harnsäurekonzentration im Serum und die Albuminausscheidung im 24-h-Urin an.

Leber

Bis auf die Alkalische Phosphatase

Erniedrigung des TSH-Spiegels während des ersten Trimenons sowie eine passagere leichte Erhöhung von fT4. Frühere Leitlinien gaben eine Obergrenze von TSH während der Schwangerschaft von 2,5 mIU/l vor, während neuere Publikationen zusätzlich die verminderte funktionelle Reserve der Schilddrüse bei Schilddrüsenautoantikörpern der Schwangeren (2-17 % der Schwangeren) betonen. Dadurch kann es trotz initial normalem TSH bei ca. 20 % zu einem Anstieg auf > 4 mIU/l (latente Hypothyreose) kommen. Deswegen sollte bei initial euthyreoten Schwangeren mit Schilddrüsenautoantikörpern die Schilddrüsenfunktion während der Schwangerschaft regelmäßig (initial alle 4 Wochen) kontrolliert werden. In jedem Fall behandlungsbedürftig sind die manifeste Hypothyreose sowie Fälle der latenten Hypothyreose, bei denen der TSH-Wert über 10 mIU/l liegt [3].

Die initiale Dosis beträgt 50 µg L-Thyroxin pro Tag. Vier Wochen nach Therapiebeginn und nach jeder Dosisänderung von L-Thyroxin sollten TSH und fT4 kontrolliert werden. Ziel ist ein TSH-Spiegel von 0,5–2,5 mIU/l. fT4 sollte im Trimenon-spezifischen Normbereich liegen.

Ein isoliert erniedrigtes fT4 (bei normalem TSH) sollte nach derzeitigem Stand nicht behandelt werden. Bei einem TSH-Wert unter 0,1 mIU/l sollte grundsätzlich eine mögliche Hyperthyreose abgeklärt werden.

Prolaktin

Die Prolaktin-Konzentration nimmt während der Schwangerschaft kontinuierlich zu. Je nach Quelle sind Werte über 75 µg/l während des ersten Trimenons, über 150–300 µg im zweiten Trimenon und über 300–1000 µg/l im dritten Trimenon abklärungsbedürftig (V.a. Prolaktinom).

Cortisol

Die Synthese von Transcortin (Corticosteroid-binding globulin, CBG) wird durch die Östrogensynthese in der Plazenta aktiviert. Dadurch steigt auch die Cortisol-Synthese im Plasma kontinuierlich bis zum dreifachen der Obergrenze des Referenzbereichs am Entbindungstermin, die Ausscheidung von freiem Cortisol im Urin auf das Doppelte. Die Abgrenzung zum Cushing-Syndrom ist durch die Bestimmung des freien

Cortisols im Urin und eines Cortisol-Tagesprofils möglich. Die zirkadiane Cortisolsekretion bleibt bei gesunden Schwangeren erhalten.

Weitere Sexualhormone

Östrogene und Progesteron werden zunächst im Corpus-luteum, nach einigen Wochen in der Plazenta gebildet. Beide Konzentrationen nehmen in der Schwangerschaft deutlich zu. Eine Corpus-luteum-Insuffizienz führt wegen Progesteronmangel zum Schwangerschaftsverlust.

Literatur:

Thomas L (2012) Laborbefunde in der ungestörten Schwangerschaft. In: Thomas L (Hrsg): Labor und Diagnose. 8. Auflage. TH-Books, Frankfurt/Main

Promintzer-Schifferl M, Krebs M (2020) Schilddrüse und Schwangerschaft: Schein und Sein. Wien Med Wochenschr 170:35-40

Böhm A (2020) Prolaktin und Kinderwunsch: Das sollten Sie wissen. <https://fertil.de/prolaktin-und-kinderwunsch/>

Schirpenbach C, Allolio B (2012) Management von Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen in der Schwangerschaft. J Klein Endokrinol Stoffw 5(2): 7-11

Dr. Christian Noah

Hepatitis B: Screening in der Schwangerschaft im Umbruch

Aufgrund der weltweit hohen Fallzahlen, des Chronifizierungsrisikos und des resultierenden Potenzials schwerwiegender, unter Umständen tödlicher Komplikationen gehört die Hepatitis B zu den bedeutendsten Infektionskrankheiten. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation sind weltweit 300 Millionen Menschen chronisch mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert. 820.000 Menschen starben im Jahr 2019 an den Folgen einer Hepatitis B. Wenngleich Deutschland formal zu den Niedrigprävalenz-Regionen gehört, schätzt das Robert-Koch-Institut (RKI) die Zahl chronisch mit HBV Infizierter auf 300.000. Im Jahr 2021 wurden etwa 8.400 HBV-Infektionen an das RKI gemeldet.

Bei Erwachsenen heilen mehr als 90 % der akuten Infektionen mit lebenslangem Immunschutz aus. Dagegen beträgt die Chronifizierungsrate im frühen Kindesalter > 90 %. Neugeborene sind nach perinataler Übertragung zwar fast immer asymptomatisch. Langfristig entwickeln 3-8 % der Fälle jedoch eine Leberzirrhose. Bei Patienten mit bestehender Zirrhose beträgt das 5-Jahresrisiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms 10-17 %. Die vertikale Transmission von der Mutter auf das Kind erfolgt in den allermeisten Fällen perinatal während des Geburtsvorgangs nach Kontakt mit Blut und Sekreten. Dabei hängt die Übertragungsrate insbesondere von der Viruslast ab und beträgt 10-90 %. Seit fast 30 Jahren ist

die HBs-Antigenbestimmung integraler Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge. Entsprechend der aktuellen Mutterschaftsrichtlinien soll diese Untersuchung nach der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) möglichst nah am Geburtstermin erfolgen. Grund für den späten Untersuchungszeitpunkt ist die möglichst vollständige Erfassung, auch in der Schwangerschaft erworbener Infektionen, verbunden mit der Möglichkeit der deutlichen Senkung des Risikos einer vertikalen Übertragung durch eine Postexpositionsprophylaxe. Allerdings lässt sich auch bei einer adäquat durchgeführten aktiven und passiven Immunisierung innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt eine Übertragung nicht in allen Fällen



verhindern. Vor allem bei sehr hoher Viruslast (> 10 Millionen IU/ml) beträgt das Transmissionsrisiko bis zu 32 %. Bei einer Viruslast < 200.000 IU/ml ergab sich in Studien dagegen keine Evidenz für eine vertikale Transmission.

Seit vielen Jahren stehen für die Therapie der Hepatitis B antivirale Medikamente zur Verfügung, mit denen sich die Viruslast effizient senken lässt. Die Schwangerschaft stellt keine Kontraindikation, insbesondere für eine Therapie mit dem Nukleotid-Analogen Tenofovir dar. In Ergänzung zur Postexpositionsprophylaxe lässt sich Tenofovir bei hoher Viruslast somit auch

in der Schwangerschaft nutzen, um die Viruslast zumindest unter die Schwelle von 200.000 IU/ml zu senken und eine vertikale Transmission zu verhindern. Voraussetzung ist allerdings eine rechtzeitige Diagnose der Infektion, damit eine Reduktion der Viruslast bis zum Geburtstermin gelingen kann. Bei einer HBs-Antigentestung nach der 32. SSW, wie in den Mutterschaftsrichtlinien festgeschrieben, erfolgt die Diagnose einer HBV-Infektion in diesem Kontext zu spät.

Entsprechend der aktuellen Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der HBV-Infektion sollte das HBV-Screening

in der Schwangerschaft so früh wie möglich (vor der 13. SSW) durchgeführt werden. Fällt die HBs-Antigen-Bestimmung positiv aus, soll grundsätzlich eine Viruslast-Bestimmung erfolgen. Liegt die Viruslast über 200.000 IU/ml, soll nach dem 1. Trimenon, idealerweise vor der 28. SSW, eine Tenofovir-Therapie initiiert werden. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat zwischenzeitlich die Einleitung eines Beratungsverfahrens zur Prüfung des Zeitpunktes der HBV-Vorsorgeuntersuchung beschlossen. Mit einer Beschlussfassung, die sich entsprechend in den Mutterschaftsrichtlinien niederschlägt, wird in 2023 gerechnet.

PD Dr. med. habil. Dipl.-Med. Mike Otto

Precision Medicine in Breast Cancer - Genexpressionsassays in der Pathologie

Mit der immunhistochemischen Analyse der Östrogen- und Progesteronrezeptoren sowie der HER2-Expression beim Mammakarzinom begann die Ära der individualisierten Tumorthherapie beim Mammakarzinom. Trotz Entdeckung immer kleinerer Tumore durch die moderne Diagnostik, speziell durch das Screeningprogramm, digitale Mammographie, hochauflösenden Ultraschall bis hin zur MR-Mammographie, bleibt es derzeit neben der antiöstrogenen Therapie häufig bei der Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie.

Seit einigen Jahren spielen nun Multigentests für die Bestimmung der Prognose des Mammakarzinoms und somit für die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie eine zunehmende Rolle.

Neben den in der S3-Leitlinie eindeutig geregelten Indikationen zur Chemotherapie, wie dem HER2-positiven Karzinom, den endokrin insensitiven Tumoren, schlecht differenzierten Karzinomen, jungem Erkrankungsalter (< 35 Jahre) und nodal positiven Erkrankungen,

erhebt sich die Frage nach der Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie. Bei ER- und/oder PR-positiven und HER2-negativen Mammakarzinomen, der häufigsten Konstellation des Mammakarzinoms, werden nach pathologischer Stratifizierung mittels Grading- und Stagingkriterien, z. T. auch mit weiteren Markern wie Ki-67, Therapieempfehlungen zur Chemotherapie ausgesprochen. Dabei bleibt es z. T. leider unklar, ob diese Chemotherapie tatsächlich eine effektive Reduktion der Mortalität des Mamma-

karzinoms bewirkt oder ob die Nebenwirkungen den therapeutischen Zugewinn zumindest neutralisieren.

Basierend auf den Kenntnissen der Biologie des Mammakarzinoms wurden in den letzten Jahren verschiedene prognostische Multigentests entwickelt, die wie z. B. der EndoPredict-Test eine molekularbasierte Risikoabschätzung erlauben. Noch effektiver ist es jedoch, neben der Prognosebeurteilung eine echte molekulare Chemotherapieprädiktion beim Mammakarzinom durchzuführen. Dies ist derzeit mittels des Oncotype DX Breast Recurrence Score®-Tests hoch

wird von keinem der konkurrierenden Testsysteme auch nur annähernd erreicht. Damit verfügt der Test über die höchste wissenschaftliche Evidenz aller derzeit verfügbaren molekularen Tests. Deshalb wurde der Oncotype DX seit seiner Markteinführung 2004 bei mehr als einer Million Patientinnen mit großem Erfolg eingesetzt. Bei der weltweit größten adjuvanten Therapiestudie des Mammakarzinoms, der TAILORx-Studie, wurden 10.273 Patientinnen eingeschlossen und der Vorteil des Recurrence-Scores gegenüber allen bisher gebräuchlichen klassisch pathologischen Faktoren bewiesen.

sehr zuverlässig Aufschluss über die individuelle Tumorbilologie. Damit erfolgt sowohl eine präzise Aussage über die Prognose der Erkrankung als auch unabhängig von der Prognose über das Ansprechen auf eine Chemotherapie. Dies ermöglicht es, vielen Patientinnen einerseits eine unnötige Chemotherapie zu ersparen, selektiert aber andererseits auch Patientinnen, die nach den konventionellen Kriterien keine Chemotherapie erhalten hätten. Damit verbessert die Anwendung des Oncotype DX effektiv die Lebensqualität betroffener Patientinnen. Auch für Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen zeigt sich nach Auswertung der Daten der prospektiven RxPonder-Studie eine von den üblichen Stratifikatoren unabhängige Nutzensaussage zur Chemotherapie. Somit ist auch für diese Patientengruppe eine relevante Aussage zur Chemotherapie gegeben, vgl. Abb., was ggf. einen Verzicht auf diese Therapie erlaubt.

Die in Deutschland durchgeführte REMAR-Studie zeigte die durch den Test resultierende Änderung der Behandlungsempfehlung in immerhin 33,5 % der Fälle. Bei 23,5 % der untersuchten Patientinnen zeigte sich, dass eine adjuvante bzw. neoadjuvante Chemotherapie verzichtbar ist. Dies bedingt zweifellos neben einer Senkung der Therapiekosten eine signifikant gesteigerte Lebensqualität.

Der Test, der bis Ende 2021 ausschließlich in den USA ausgeführt wurde, wird seit 01.01.2022 in Deutschland allein im MVZ für Histologie, Zytologie und molekulare Diagnostik Trier GmbH, einem Unternehmen der Sonic Healthcare Germany GmbH & Co.KG durchgeführt. Somit steht das Ergebnis des unter akkreditierten Bedingungen etablierten Tests sowohl gesetzlich als auch privat Versicherten mit einem Mammakarzinom in der Regel innerhalb von 10 Tagen nach Materialeingang zur Verfügung.

Oncotype DX Breast Recurrence Score® Bericht – Mikrometastasen und nodal-positiv (1-3)


oncotype DX
Breast Recurrence Score

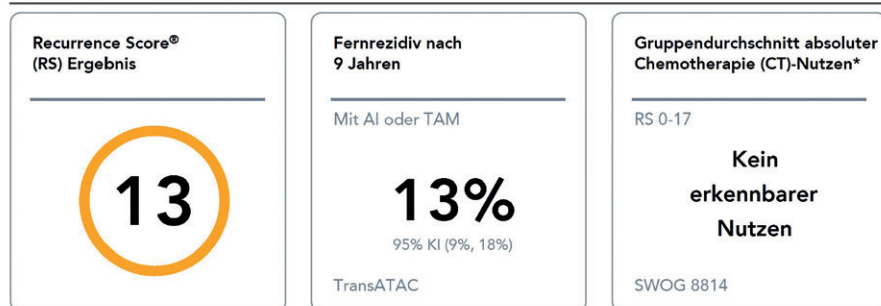
DE-PT52234D

Geburtsdatum:  Geschlecht: weiblich Bericht Nr.: O-2022-004 

Bericht vom: 10-Aug.-2022

Entnahmestelle/Kennnr. der Probe: Mamma/E22/1 

Bestellender Arzt: Fr 



Bei der individuellen Therapieentscheidung können zusätzlich zum Recurrence Score Ergebnis auch klinische Faktoren verwendet werden.

AI = Aromatase-Inhibitor / TAM = Tamoxifen
KI = Konfidenzintervalle

*Angaben zum geschätzten Chemotherapie-Nutzen für individuelle RS Ergebnisse siehe Seite 2.

Belege aus der Praxis für Verläufe bei Patientinnen, die auf der Grundlage des Recurrence Score® Ergebnisses ohne Chemotherapie behandelt wurden, stammen aus dem SEER-Register und basieren auf Recurrence Score Ergebnissen

	RS 0-10	RS 11-15	RS 16-20	RS 21-25	RS 26-100
Anzahl der Patientinnen	1808	2196	1754	692	364
BCSS nach 9 Jahren	98,2%	99,0%	96,7%	93,1%	84,2%

BCSS = Breast Cancer-Specific Survival (brustkrebspezifisches Überleben)

Quantitative Ergebnisse für ein Gen¹



ABB. 1 Ergebnis des Oncotype bei einer nodal-positiven (≤ 3 Lymphknotenmetastasen) Patientin mit eindeutigem Nachweis des fehlenden Nutzens der Chemotherapie, entsprechend eines brustkrebspezifischen Überlebens nach 9 Jahren von 99 %

effektiv möglich. Für den Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test, der sowohl am Resektat als auch an der Biopsie durchgeführt werden kann, liegen Daten aus prospektiven klinischen Studien sowie Outcome-Daten von mehr als 96.000 Patientinnen vor. Diese Anzahl

Basierend auf der molekularpathologischen Messung der differentiellen Expression von 21 Genen aus dem Bereich der Proliferation, Invasion, HER2- und ER-Expression und der Expression anderer Gene in Vergleich zu fünf Referenzgenen gibt der Oncotype DX

Dr. med. Dr. rer. nat. Mojgan Drasdo

Der nicht-invasive Pränataltest (NIPT) als Kassenleistung

2012 wurde der nicht-invasive Pränataltest (NIPT) als hocheffiziente Screening-Methode zur Detektion der fetalen Aneuploidien eingeführt. Hierbei wird zellfreie fetale DNA aus mütterlichem Blut analysiert, die placentarer Herkunft ist und von apoptotischen Trophoblastzellen stammt.

In unserem Bioscientia-Labor in Ingelheim verwenden wir die Illumina Plattform (VeriSeq NIPT), die auf einem PCR-freien Whole-Genome Next Generation Sequencing (WGS) beruht. Der VeriSeq NIPT ist einschließlich der analytischen Software CE-zertifiziert und ermöglicht die Risikobestimmung für die Trisomien 13, 18 und 21 sowie die Geschlechtsbestimmung und die Erkennung gonosomaler Aneuploidien: 45,X (Turner Syndrom), 47,XXX (Triple X), 47,XXY (Klinefelter Syndrom) und 47,XYY (Jakobs Syndrom).

Nach Hersteller-Angaben beträgt die Sensitivität 99,99 % und die Spezifität 99,90 %. Damit liegt die Falsch-Positiv-Rate des VeriSeq NIPT für die autosomalen Trisomien bei 0,1 % (1:1.000), die Wahrscheinlichkeit für ein falsch negatives Ergebnis liegt bei 0,01 % (1:10.000). Die Anzahl nicht auswertbarer Analysen wird mit 0,3 % angegeben. Die häufigsten Ursachen für falsch positive Befunde sind plazentares/maternales Mosaik, nicht erkannter ‚vanishing twin‘ und ‚trisomic rescue‘. Für falsch negative Befunde kommen plazentares Mosaik und fetales Mosaik als Ursache in Betracht. Mögliche Gründe für nicht auswertbare Analysen sind geringe DNA-Qualität, Autoimmunerkrankungen der Mutter, nicht erkannter ‚vanishing twin‘ oder Heparinverabreichung. Als Zufallsbefunde wurden maternale Neoplasien detektiert.

Vor der Untersuchung auf Anomalien der Geschlechtschromosomen sollte immer darauf hingewiesen werden, dass diese in der Regel ohne mentale Entwicklungsstörung verlaufen und die meisten Triple X- und Jacobs-Anomalien während ihres Lebens unerkannt bleiben. Der NIPT ist

keine diagnostische Untersuchung, sondern ein Screening-Test auf eine fetale numerische Chromosomenstörung. NIPT-Befunde sind daher im Kontext anderer klinischer Kriterien zu bewerten. Sollte der NIPT den Hinweis auf eine numerische Chromosomenstörung zeigen, muss diese durch eine Chromosomenanalyse mittels invasiver Diagnostik (i.d.R. Amniozentese) bestätigt werden. Andererseits ist ein unauffälliges Ergebnis keine Garantie, dass der Fetus keine anderen genomischen, multifaktoriellen oder teratogenen Störungen aufweist. Diese können nur durch zusätzliche Untersuchungen, wie z. B. einen hochauflösenden Ultraschall oder nach invasiver Pränataldiagnostik durch zytogenetische oder molekulargenetische Analysen diagnostiziert werden. In rund der Hälfte der angeborenen Fehlbildungen ist deren Ursache unbekannt (T. Lier 2022).

Seit dem 01.07.2022 ist der NIPT auf die Trisomien 13, 18 und 21 eine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung. Die Kosten werden übernommen, wenn sich aus anderen Untersuchungen (z. B. Ultraschall oder Ersttrimesterscreening) ein Hinweis auf eine Trisomie ergibt oder wenn eine Frau gemeinsam mit ihrer Ärztin / ihrem Arzt zu der Überzeugung kommt, dass der Test in ihrer persönlichen Situation notwendig ist. Die Vorgaben des Gendiagnostik-Gesetzes sind zu beachten. Die Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung (Richtlinie Genetische Beratung, Abschnitt VII.3.4) muss beim Einsender vorhanden sein. Alternativ kann die Schwangere zur Beratung an einen Humangenetiker überwiesen werden (vgl. zum Beispiel <https://genetik.bioscientia.de/genetische-beratung>).

Präanalytik: Der VeriSeq NIPT kann bei über 18-jährigen Frauen ab der vollendeten 10. Schwangerschaftswoche p.m. (10+0) durchgeführt werden und ist ab dieser SSW medizinisch validiert. Für die Blutabnahme müssen spezielle Röhrchen (Streckröhrchen)

verwendet werden, die einer Degradation der fetalen DNA vorbeugen. Nach Blutentnahme sollen die Röhrchen innerhalb von spätestens fünf Tagen zusammen mit dem ausgefüllten Kombi-Anforderungsschein und der Einwilligungserklärung der Patientin im Ingelheimer Labor eintreffen.

Die Analyse vom Probeneingang bis zur Befunderstellung dauert dort maximal fünf Arbeitstage. Der schriftliche Befund umfasst auch ein entsprechendes Etikett für den Mutterpass.

Zusätzlich bieten wir – als privat zu liquidierende Wahlleistung der Schwangeren – die Bestimmung des fetalen Geschlechts sowie die Untersuchung auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen an. Die Kosten liegen dabei GOÄ-konform bei 17,49 Euro für die Geschlechtsbestimmung und 58,97 Euro für die Geschlechtsbestimmung plus Aneuploidien der Geschlechtschromosomen. Die Test-Erweiterung kann auf dem Kombi-Auftragsschein entsprechend angekreuzt werden.

Literatur:

Bedei I, Wolter A, Weber A, Signore F, Axt-Fliedner R. Chances and Challenges of New Genetic Screening Technologies (NIPT) in Prenatal Medicine from a Clinical Perspective: A Narrative Review. *Genes (Basel)*. 2021 Mar 29;12(4):501. <https://doi.org/10.3390/genes12040501>

Osamu Samura and Aikou Okamoto. Causes of aberrant non-invasive prenatal testing for aneuploidy: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020 Jan;59(1):16-20. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.11.003>

La Verde M, De Falco L, Torella A, Savarese G, Savarese P, Ruggiero R, Conte A, Fico V, Torella M, Fico A. Performance of cell-free DNA sequencing-based non-invasive prenatal testing: experience on 36,456 singleton and multiple pregnancies. *BMC Med Genomics*. 2021;14: 93. <https://doi.org/10.1186/s12920-021-00941-y>

Borth H, Teubert A, Glaubitz R, Knippenberg S, Kutur N, Winkler T, Eiben B. Analysis of cell-free DNA in a consecutive series of 13,607 routine cases for the detection of fetal chromosomal aneuploidies in a single center in Germany. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021;303:1407-1414. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05856-0>

Liehr T. False-positives and false-negatives in non-invasive prenatal testing (NIPT): what can we learn from a meta-analysis on > 750,000 tests? *Molecular Cytogenetics* 2022;15:36. <https://doi.org/10.1186/s13039-022-00612-2>

PD Dr. med. habil. Gregor Caspari

Impfungen vor und während der Schwangerschaft

Die Gabe von Medikamenten während der Schwangerschaft ist wegen der Möglichkeit fruchtschädigender Wirkungen problematisch. Systematische Studien fehlen aus naheliegenden Gründen, man ist auf theoretische Überlegungen, Tierversuche und individuelle Erfahrungen angewiesen. Das galt lange Zeit auch für die Gabe von Impfstoffen. Dabei gab und gibt es für die Lebendimpfstoffe gegen Masern-Mumps-Röteln, Varizellen, Gelbfieber, Influenza (nasal), Typhus (oral), Polio (oral, „Schluckimpfung“), Rotaviren, Pocken und Cholera während der Schwangerschaft schon aus theoretischen Gründen eine absolute Kontraindikation [STIKO 2022], für die Gelbfieberimpfung aus praktischer Erfahrung auch

Totimpfungen im zweiten und dritten Trimenon

Totimpfungen können sich im Organismus der Mutter nicht vermehren und stellen somit keine Gefahr für eine Infektion des werdenden Kindes dar. Trotzdem sollte während des ersten Trimenons auch eine Impfung mit Totimpfstoffen nicht erfolgen. Es gibt im ersten Trimenon gehäuft Spontanaborte, die mit der Impfung in Zusammenhang gebracht werden könnten, und steht ein solcher Verdacht erst einmal im Raum, ist es sehr schwierig (und teuer), ihn zu entkräften. Zudem stellt ein solcher (vermeintlicher) Zusammenhang möglicherweise eine schwere psychologische Belastung für die Mutter dar.



während der Stillzeit. Nach aktuellen Empfehlungen des in Deutschland dafür zuständigen Robert-Koch-Instituts sollte eine Schwangerschaft mindestens einen Monat nach Impfung mit Lebendimpfstoffen vermieden werden. Deswegen sollten die hiervon indizierten Impfungen (insbesondere **Röteln und Varizellen**) bei Frauen mit Kinderwunsch **vorher** erfolgen und die bestehende **Immunität ggf. durch Antikörpertests überprüft und dokumentiert** werden.

Schutz des Neugeborenen durch Impfung während der Schwangerschaft

Dabei kann das Neugeborene von einer Impfung der Mutter während der Spätschwangerschaft profitieren, wenn es für Infektionen, die das Neugeborene besonders gefährden, einen „Nestschutz“ durch hohe Antikörpertiter von der Mutter bekommt, die diese durch Impfung erworben hat. So werden die Impfungen gegen **Keuchhusten, Influenza** (Totimpfstoff) und **SARS-CoV2**

während der letzten Phase der Schwangerschaft ausdrücklich empfohlen [STIKO 2022].

Eine Impfung gegen **Keuchhusten** wird allen Frauen zu Beginn des dritten Schwangerschaftsdrittels empfohlen. Bei erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt sollte die Impfung bereits im zweiten Schwangerschaftsdrittel erfolgen. Die STIKO empfiehlt, in jeder Schwangerschaft gegen Pertussis zu impfen, unabhängig davon, wann die letzte Pertussis-Impfung verabreicht wurde. [RKI 2022]

Ebenso empfiehlt die STIKO ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel eine Impfung gegen **COVID-19** mit dem Impfstoff Comirnaty von Biontech/Pfizer [RKI 2022].

Eine **Influenza**-Impfung ist ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel empfohlen [RKI 2022].

Was tun bei versehentlicher Lebendimpfung?

Bleibt die Frage, wie man sich verhalten soll, wenn kurz vor oder während einer Schwangerschaft ein Lebendimpfstoff gegeben wurde. Eine versehentliche Impfung mit **MMR-, Röteln- oder Varizellen**-Impfstoff in dieser Zeit stellt nach nationalen und internationalen Empfehlungen keine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch dar. Bei vielen hundert dokumentierten Impfungen kurz vor oder während einer Schwangerschaft wurde kein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen festgestellt [PEI 2014]

Literatur

PEI (2014) Sicherheit von Impfungen während der Schwangerschaft. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4/2014, Seite 16 ff.

RKI (2022) https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/AllgFr_AllgemeineFragen/FAQ08.html

STIKO (2022) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert-Koch-Institut 2022. Epidemiologisches Bulletin 2022/4: 34

Dr. med. Andreas Sputteck

Vitamin D: Auch ein Problem in der Schwangerschaft?

Datenlage

In Deutschland ist der Vitamin-D-Mangel sehr häufig, die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) geht von 60 % der Bevölkerung aus [1]. Aber trifft das auch für Schwangere zu?

Gerade in der Schwangerschaft ist die ausreichende Versorgung mit Vitamin D für Mutter und Kind wichtig. Eine Mangelversorgung kann eine Präeklampsie und einen Schwangerschaftsdiabetes begünstigen. Bei ausgeprägtem Vitamin-D-Mangel scheint das Risiko für Früh- und Fehlgeburten über die Frühschwangerschaft hinaus erhöht zu sein. Beim Fetus kann es bei einer nicht ausreichenden Versorgung zur Rachitis kommen.

Eigene Daten aus dem Jahr 2021 bestätigen, dass ein Vitamin-D-Mangel bei Schwangeren genauso häufig auftritt wie in der übrigen Population [2] (Abb.). In Zahlen bedeutet dies für die 77 Einsendungen von Schwangeren (22. ± 11. SSW) im Alter von 33,6 ± 4,6 Jahren:

- Im Mittel (± SD) fanden sich 25-OH-Vitamin-D3-Spiegel von 25 ± 11 µg/l (= 63 ± 28 nmol/l).
- 28 % hatten definitiv eine Mangelversorgung (< 20 µg/l)
- 44 % lagen im „Graubereich“ (20-30 µg/l)
- 27 % wiesen eine mit Sicherheit ausreichende Versorgung auf (≥ 30 µg/l)
- Der niedrigste gemessene Wert lag bei 7 mg/l, der höchste bei 44 mg/l.

Cave Einheiten

- Bei der Einnahme von Vitamin D sind 2 unterschiedliche Einheiten üblich: 1 µg entspricht 40 IE.
- Beim Serumspiegel des 25-OH-Vitamin D3 sind 2 unterschiedliche Einheiten gebräuchlich: 1 µg/l entspricht 2,5 nmol/l.

Vitamin-D-Stoffwechsel

Die Vitamin-D-Zufuhr über die Ernährung mit den üblichen Lebensmitteln (1 bis 2 µg pro Tag bei Kindern, 2 bis 4 µg pro Tag bei Jugendlichen und Erwachsenen) reicht nicht aus, um die gewünschte Versorgung bei fehlender eigener Bildung in der Haut sicherzustellen, insgesamt werden nämlich 20 µg Vitamin D pro Tag benötigt [3]. In der Haut wird unter Einfluss von Sonnenlicht

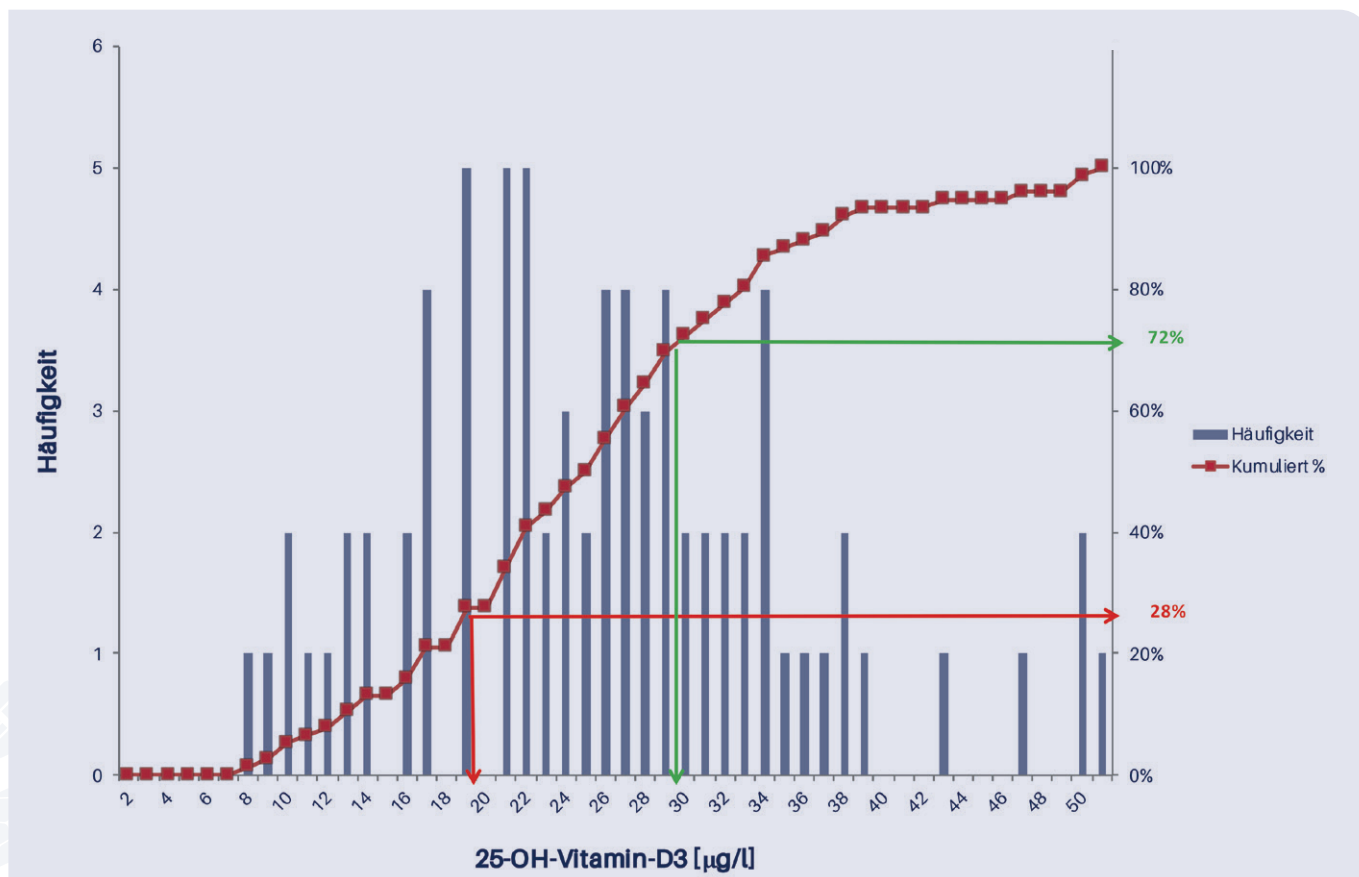


ABB. 1 Häufigkeit eines Vitamin-D-Mangels bei den im Medizinischen Labor Bremen im Jahr 2021 untersuchten 77 Proben von Schwangeren: Je nach angesetztem Serum-Sollwert für das 25-OH-Vitamin-D (20 µg/l [3, 5] oder 30 µg/l [6]) liegen ca. 65 % bzw. 35 % darunter. Dies deckt sich mit den von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) für die gesamte Population vermuteten 60 %.



aus einem Abkömmling des Cholesterins Vitamin D₃ gebildet. Dies stellt die hauptsächliche Quelle (ca. 80 % bis 90 %) dar. Die DGE ist allerdings der Auffassung, dass bei ausreichender Sonnenbestrahlung die gewünschte Vitamin-D-Versorgung auch ohne die Einnahme eines Vitamin-D-Präparats erreicht werden kann [1]. In den Monaten März bis Oktober bei ausreichender Sonnenbestrahlung gebildetes Vitamin D, das im Körper gespeichert wird, könne dann zur Versorgung im Winter beitragen, bevor im Frühjahr die Speicher wieder aufgefüllt werden müssen [4]. Detaillierte Angaben zum ausreichenden Aufenthalt im Freien pro Tag, wobei ein Viertel der Körperoberfläche (Gesicht, Hände und Teile von Armen und Beinen) in der Zeit zwischen 12 und 15 Uhr exponiert werden sollen, können der unten stehenden Tabelle entnommen werden [4].

In der Leber erfolgt die erste Hydroxylierung des Vitamin D zu 25-OH-Vitamin D₂ (Ergocalcidiol) und dem überwiegenden 25-OH-Vitamin D₃ (Calcidiol). **Das gebildete 25-OH-Vitamin D₃ stellt den für die Laboruntersuchung des Vitamin-D-Status wichtigsten Marker dar.** Vor allem in der Niere erfolgt eine weitere Hydroxylierung zu 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₂ (Ergocalcitril) und 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ (Calcitriol). **Das in der Niere gebildete 1,25-Dihydroxy-Vitamin D stellt den Hauptanteil des aktiven Vitamin D dar.**

Vitamin D: Wie viel ist genug?

25-OH-Vitamin-D-Konzentrationen $\geq 20 \mu\text{g/l}$ (DGE [3], IOM [5]) bzw. $\geq 30 \mu\text{g/l}$ (Endocrine Society [6]) werden als wünschenswert angesehen. Bei Konzentrationen $> 50 \mu\text{g/l}$ (andere Literaturquelle: $> 100 \mu\text{g/l}$) steigt die Gefahr von Nebenwirkungen.

Therapieschemata, Substitution und Therapieüberwachung

Eine Übersichtsarbeit zu den verschiedenen Leitlinien zur Vitamin-D-Ergänzung findet sich in [7]. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Vitamin D kommt z. B. eine Ergänzung in 2- oder 4-wöchigen Zeiträumen in Frage (z. B. 20.000 IE Vitamin D alle 14 Tage, entspricht ca. 1.400 IE Vitamin D/Tag). Bei Übergewichtigen besteht i. d. R. ein höherer Bedarf. **Die jeweilige Dosis an Vitamin D, die zu einem Anstieg von im Mittel $20 \mu\text{g/l}$ führt, ist bei verschiedenen Altersgruppen ähnlich, sie liegt bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen jeweils in der Größenordnung von $0,5$ bis $1,0 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht pro Tag [8].** Zwei Wochen nach Abschluss einer „Stoßtherapie“ sollte ein ausreichender Vitamin-D-Spiegel nachgewiesen werden, ansonsten ist die Stoßtherapie zu wiederholen. Nach Beendigung der Aufsättigungsphase sollte auf eine niedrigere Erhaltungsdosis von 1.000 - 2.000 IU pro Tag umgestellt werden [9]. Gesicherte Gegenanzeigen einer Vitamin-D-Supplementation sind eine Hyperkalzämie und eine Hyperkalzurie bzw. u. U. auch die Neigung zur Bildung von Nierensteinen, eine gestörte Kalzium- oder Phosphatausscheidung, eine eingeschränkte Beweglichkeit und eine Sarkoidose {M. Boeck}. Bei ärztlicher Indikation sind die erforderlichen Laboruntersuchungen für Privat- und Kassenpatient(inn)en verfügbar.

Literatur beim Verfasser

	HAUTTYP I/II*	HAUTTYP III**
März bis Mai	10 bis 20 min	15 bis 25 min
Juni bis August	5 bis 10 min	10 bis 15 min
September bis Oktober	10 bis 20 min	15 bis 25 min

* Hauttyp I/II = helle bis sehr helle Hautfarbe, hellrotes oder blondes Haar, blaue oder grüne Augen

** Hauttyp III = mittlere Hautfarbe, dunkle Haare, braune Augen

Dr. med. Milena Steinberg

Zwei Jahre organisierte Krebsfrüherkennung: Daten aus der interdisziplinären Routineversorgung

Seit dem 01.01.2020 gilt eine neue, durch den Gemeinsamen Bundesausschuss erlassene Richtlinie für ein organisiertes Krebsfrüherkennungsprogramm bei Gebärmutterhalskrebs (1). Dieses Programm löst den seit 1971 bestehenden, jährlich durchgeführten konventionellen PAP-Abstrich ab, der zu einer deutlichen Reduktion der Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms geführt hat (2). Im Rahmen der neuen Krebsfrüherkennung erhalten die anspruchsberechtigten Frauen alle 5 Jahre ab dem 20. bis zum 65. Lebensjahr von ihren gesetzlichen Krankenkassen ein Einladungsschreiben für das Screening mit weiteren Informationen

Abklärung notwendig, die sich nach Alter, zytologischem Befund und HPV-Status richtet.

Auswertung

Die Kolposkopie erhielt durch die Einführung des neuen Krebsfrüherkennungsprogramms einen deutlich höheren Stellenwert in der Vorsorge als bisher. Aufgrund des vorgegebenen Algorithmus benötigen eine Vielzahl von Patientinnen eine Abklärungskolposkopie. Um einen Überblick und eine Zwischenbilanz ziehen zu können, wurden die Patientendaten aus unserer

Fälle war der HPV-Status unklar. Da nicht jeder HPV-Test eine erweiterte Genotypisierung ermöglicht und sich auch Patientinnen mit einem externen zytologischen Befund und HPV-Test in der Dysplasiesprechstunde vorstellen, wurden in der Auswertung die HPV-Ergebnisse für die HR-HPV Typen 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68 in der Gruppe HPV ‚other subtype‘ zusammengefasst.

Laut Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms sollte eine Abklärungskolposkopie ab einem Risiko für eine CIN 3+ von 10 % erfolgen (4). In den Daten spiegelt sich diese Zielsetzung in den PAP-Gruppen

PAP-GRUPPEN- VERTEILUNG	GRUPPE I N=291 (29 %)	GRUPPE II-p/II-g N=122 (12 %)	GRUPPE IIID1 N=155 (15 %)	GRUPPE IIID2 N=294 (29 %)	GRUPPE III-g/III-p N=56 (5,5 %)	GRUPPE ≥ IV N=96 (9,5 %)
CIN 2	11 (4 %)	5 (4 %)	9 (6 %)	49 (17 %)	2 (17 %)	4 (4 %)
CIN 3+	12 (4 %)	17 (14 %)	7 (5 %)	89 (30 %)	16 (30 %)	78 (81 %)

TAB. 1 PAP-Gruppenverteilung bei CIN 2 und CIN 3+ Nachweis

zum Programm. Somit können sich die Patientinnen aktiv für oder gegen die Teilnahme an der organisierten Krebsfrüherkennung entscheiden. Eine Altersobergrenze für die Krebsfrüherkennung gibt es dabei nicht (1).

Bei den Patientinnen im Alter von 20 bis 34 Jahren erfolgt, wie bisher, ein jährlicher zytologischer Abstrich. Bei Auffälligkeiten des Abstrichs ist eine weitere Abklärung notwendig. Ab dem Alter von 35 Jahren wird neben dem zytologischen Abstrich zusätzlich ein HPV-Test auf Hochrisikovirustypen (HR) durchgeführt, das sogenannte Ko-Testing. Bei unauffälligem Befund und negativem HPV-Test erfolgt die Ko-Testung alle 3 Jahre (3). Bei auffälligen Befunden ist eine weitere

zertifizierten Dysplasiesprechstunde aus den Jahren 2020 und 2021 ausgewertet. Es fanden sich insgesamt 1.014 Fälle, die im Rahmen der organisierten Krebsfrüherkennung aufgrund des vorgegebenen Abklärungsalgorithmus weiter in der Dysplasiesprechstunde untersucht werden mussten. Von diesen Fällen waren 80 % ≥ 35 Jahre alt. Insgesamt betrachtet gab es in 29 % der Fälle einen PAP I sowie PAP IIID2. Die beiden Gruppen waren damit am häufigsten vertreten, während PAP III-p und III-g mit 5,5 % am seltensten vertreten waren. 86 % der Patientinnen waren HPV HR positiv. Mit 61 % zeigte sich der HPV ‚other subtype‘ am häufigsten vertreten, während 29 % einen HPV-Typ 16 und 8 % einen HPV-Typ 18 aufwiesen. In 2 % der

II-p/II-g mit 14 %, IIID2 und III-p/III-g mit jeweils 30 % sowie ≥ PAP IV mit 81 % wider (siehe TAB 1). Hingegen zeigte sich bei PAP I in 4 % der Fälle nur eine CIN 2 bzw. eine CIN 3+. Bei PAP IIID1 zeigte sich in 6 % der Fälle eine CIN 2 sowie in 5 % der Fälle eine CIN 3+. Unter den CIN 3+ Läsionen ist HPV 16 am häufigsten vertreten. Diese Darstellung ist vereinbar mit den vorhandenen Zahlen in der Literatur (5). Wiederum bei den CIN 2 Läsionen zeigt sich der HPV ‚other subtype‘ am häufigsten.

Analysiert man die Gruppen I und IIID1 weiter, so lässt sich in 81 % der Fälle eine unauffällige Abklärung bei den Patientinnen mit PAP I nachweisen. Die Gruppe IIID1 weist passend zu der Morphologie in 25 % der Fälle eine CIN 1 auf.



	CIN 1	CIN 2	CIN 3+	KEINE MALIGNITÄT	KEINE HISTOLOGIE
PAP Gruppe I	9 %	4 %	4 %	59 %	22 %
PAP Gruppe IIID1	25 %	6 %	5 %	57 %	4 %

TAB. 2 Histologische Ergebnisse bei den PAP-Gruppen I und IIID1

In 57 % der Fälle ist die Histologie bei den Befunden mit einem PAP IIID1 unauffällig (siehe TAB 2).

Fazit

PAP IIID2, IIIp/IIIg, sowie IV weisen in der Auswertung, wie bereits auch in der Literatur schon bekannt, häufig eine höhergradige Dysplasie auf (6). Andererseits zeigt sich, dass der Großteil der Patientinnen, die im Rahmen des Abklärungsalgorithmus untersucht werden müssen, einen unauffälligen PAP-Abstrich bei positivem HPV hr Befund aufweisen. Bei diesen Patientinnen zeigt sich in 81 % der Fälle eine unauffällige Abklärung und nur in jeweils 4 % der Fälle eine CIN 2 oder 3+.

Somit stellt sich die Frage einer Übertherapie, jedoch müssen hier weitere Auswertungen abgewartet werden. Bei PAP IIp/IIg zeigt sich in 14 % der Fälle eine CIN 3+, also scheint auch hier die weitere Abklärung sinnvoll zu sein. Bei der Gruppe IIID1 gibt es in 57 % der Fälle eine unauffällige Histologie und nur in 6 % der Fälle eine CIN 2 bzw. 5 % der Fälle eine CIN 3+. Auch hier stellt sich die Frage, ob eine weitere Abklärung im Sinne einer Abklärungskolposkopie notwendig erscheint.

Quellen

1. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme. (2020, 27. August). Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2237/oKFE-RL-2020-06-18-iK-2020-08-28.pdf>
2. Seifert, U. & Klug, S. J. (2014). Früherkennung des Zervixkarzinoms in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 57(3), 294-301. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1903-2>
3. K. J. Neis, V. Küppers, C. Albring. (2019). Krebsfrüherkennungsuntersuchung - Umsetzung ab 1.1.2020. Frauenarzt, 60, 492-495. <https://www.frauenarzt.de/index.php/heftarchiv/60-jahrgang-2019/frauenarzt-8-19/4562-fa-2019-08-beruf-neis/file>
4. AWMF: Detail. AWMF. Abgerufen am 15. August 2020, von <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-027OL.html>
5. Dennemark, P. (2014, Februar). Verteilung der genitalen HPV Subtypen in der weiblichen Bevölkerung. Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin. https://refubium.fuberlin.de/bitstream/handle/fub188/3201/diss_p.dennemark.D7C13BFE434575C11FDF19CAF?sequence=1
6. Marquardt, K., Kossowski, I. & Pfandzelter, R. (2017). Münchener Nomenklatur III-Bundesweite Jahresstatistik nach der Nomenklaturreform. Frauenarzt, 706-713. https://www.ag-cpc.de/wp-content/uploads/2018/07/FA-2017-9_BERUF_Jahresstatistik_Zervix-Zytologie-1.pdf

Dr. med. Gergely Bodis, Dr. med. Birgit Gierten und Dr. rer. nat. Peter Gohl

Präpartale Rhesusprophylaxe: Gezielt dank NIPT-RhD

Gezielte Prophylaxe und ökonomischer Umgang mit einem knappen Blutprodukt – das Jahr 2021 markierte einen Meilenstein im Umgang mit Morbus hämolyticus fetalis et neonatorum (MHFN). Jede RhD-negative Schwangere hat seit dem 01.07.2021 die Möglichkeit, mithilfe eines nicht-invasiven Pränataltests den fetalen Rhesusfaktor aus mütterlichem Blut (NIPT-RhD) bestimmen zu lassen. So erhalten nur die Schwangeren eine Rhesusprophylaxe, die davon tatsächlich profitieren.



Seit Mitte des 20. Jahrhunderts ist bekannt, dass RhD-positive Kinder von RhD-negativen Müttern einen MHFN entwickeln können. Dieses Risiko betrifft jede zehnte Schwangere in Deutschland. Die Ursache ist eine Alloimmunisierung: wenn RhD-negative Personen Kontakt mit dem RhD-Antigen haben, können sie dagegen plazentagängige IgG-Antikörper bilden, welche mit den Erythrozyten von RhD-positiven Feten reagieren und zum hämolytischen Krankheitsbild führen können. Antikörper gegen andere Blutgruppenantigene (z.B. ABO, weitere Rh-Antigene, Duffy) können auch einen MHFN auslösen, jedoch treten sie entweder seltener auf oder der Verlauf ist milder. Wenn RhD-negative Schwangere Anti-D-Immunglobulin erhalten, sinkt das Risiko für eine Sensibilisierung und MHFN deutlich. Seit Ende der 60er Jahre erfolgt eine gezielte postpartale

Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Frauen in Deutschland, wenn das Neugeborene RhD-positiv ist. Darüber hinaus erhalten solche Schwangeren seit 1990 eine ungezielte – von der fetalen Blutgruppe unabhängige – Anti-D-Prophylaxe zwischen der 28.-30. Schwangerschaftswoche (SSW), wenn der Antikörpersuchtest negativ ist. Auch bei anderen potenziell sensibilisierenden Ereignissen wird die Prophylaxe durchgeführt. Diese Maßnahmen konnten die Sensibilisierungsrate und die Häufigkeit des MHFN deutlich reduzieren.

In knapp der Hälfte der Fälle – bei Rh-negativem Fetus – ist die präpartale Rhesusprophylaxe allerdings unnötig. Zudem ist die Herstellung der Anti-D-Immunglobuline aufwendig: Anti-D wird auch heutzutage noch aus dem Plasma von sorgfältig ausgewählten Spendern gewonnen. Daher gibt es weltweit Bestrebungen, dieses Blutprodukt gezielt einzusetzen. Im Einklang mit diesem Bestreben führten mehrere Länder den NIPT-RhD ein, mit dem bestimmte Regionen (Exons) des RHD-Gens molekulargenetisch untersucht werden können. Auch in Deutschland wurde die Untersuchung in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen und ist seit 01. Juli 2021 Bestandteil des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenkassen.

Nur eine venöse Blutentnahme bei der Mutter ist hierfür erforderlich. Das mütterliche Blut enthält eine geringe, aber mit dem Gestationsalter zunehmende Menge zellfreier fetaler DNA (cffDNA). Für eine ausreichende cffDNA-Menge benötigen wir 7,5-10 ml EDTA-Blut. Die Analyse ist zwar ab der 12. SSW möglich, dennoch empfehlen wir den Test erst ab der 20. SSW, weil die Sensitivität des NIPT-RhD mit der im Verlauf zunehmenden cffDNA-Konzentration ansteigt. Die Bestimmung ist nur bei Einlingsschwangerschaften empfohlen. Die Mutterschaftsrichtlinien sehen die Rhesusprophylaxe bei Mehrlingsschwanger-

schaften RhD-negativer Frauen weiterhin vor, sodass der NIPT-RhD keine klinischen Konsequenzen hätte. Lange Transportzeiten können zum Abbau der cffDNA und zur vermehrten Freisetzung mütterlicher zellfreier DNA führen, sodass die Transportdauer 48 Stunden nicht überschreiten sollte. Da es sich um eine pränatale genetische Untersuchung handelt, ist die Qualifikation „fachgebundene genetische Beratung“ für die Aufklärung und Beratung der Patientinnen erforderlich.

Wenn Sequenzen des RHD-Gens bei RhD-negativen Schwangeren nachgewiesen werden, ist von einem RHD-positiven fetalen Genotyp auszugehen, und eine gezielte Anti-D-Prophylaxe ist zwischen der 28.-30. SSW in der Regel indiziert. Ein negativer Test deutet darauf hin, dass der Fetus einen RHD-negativen Genotyp aufweist. In diesem Fall ist die Prophylaxe nicht notwendig.

In allen Fällen, in denen aus unterschiedlichen Gründen der fetale RHD-Genotyp nicht eindeutig bestimmt werden kann (z. B. RHD-Varianten, zu geringe cffDNA-Konzentration in der Probe, Mehrlingsschwangerschaften, RHD-Pseudogene der Mutter), sollen die Patientinnen ebenfalls eine RhD-Prophylaxe erhalten.

Bei jedem Kind einer RhD-negativen Mutter wird die Blutgruppenbestimmung unmittelbar nach der Geburt (noch weiterhin durchgeführt. So können Sensibilisierungen selbst im Falle von falsch negativen pränatalen Befunden vermieden werden. In den Niederlanden und Dänemark basiert die postpartale Rhesusprophylaxe jedoch nur noch auf dem NIPT-RhD. Ob dieses Vorgehen auch für Deutschland ein gangbarer Weg ist, werden die nächsten Jahre zeigen.

Dr. med. Hannes Müller-Beißenhirtz

Kontrazeptiva und Gerinnungsstörungen

Das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) ist bei Frauen im gebärfähigen Alter insbesondere durch Schwangerschaften und östrogenhaltige hormonelle Kontrazeptiva (ÖK) höher als bei gleichaltrigen Männern. Es wird geschätzt, dass in Europa ca. 22.000 VTE in Zusammenhang mit ÖK auftreten (1). Das VTE-Risiko ist abhängig von der Konzentration des Östrogens und Art des Gestagens, wobei auch transdermale und transvaginale ÖK zu einer Erhöhung führen (TAB. 1). Gestagen-Monopräparate erhöhen dagegen, mit Ausnahme der Depotgabe von Medroxyprogesteronacetat (2), das VTE-Risiko nicht. Daher gilt eine rein gestagenhaltige Kontrazeption bei Frauen mit einer Thromboseneigung als sicher.

Gerinnungsveränderungen, Thrombophilie

Die Einnahme eines ÖK geht mit einer Zunahme von Prokoagulatoren wie Faktor VIII und Fibrinogen und einem Abfall von Inhibitoren, besonders Protein S, einher (3, 4, 5). Da eine alleinige Gestagengabe nicht mit einem erhöhten VTE-Risiko verbunden ist, wird ein modulierender Effekt auf den prokoagulatorischen Einfluss der Östrogene vermutet, a. e. über den Einfluss auf Hormonrezeptoren (6) und den Spiegel von Sexualhormon-bindendem-Globulin (3).

Frauen mit thrombophilen Risikofaktoren haben unter ÖK ein weiter gesteigertes VTE-Risiko. 5-8 % der mitteleuropäischen Bevölkerung sind Träger einer Faktor-V-Mutation (Typ Leiden), womit ein 3-7fach erhöhtes VTE-Risiko verbunden ist. Unter einer ÖK kommt es zu einer weiteren Erhöhung (bis zu 35fach). Ähnliches gilt auch für andere angeborene Risikofaktoren, wie die Prothrombinmutation (16fache Erhöhung). Bei einem Antithrombin-, Protein C- oder -S-Mangel oder homozygoten Mutationen wird von einem noch höheren VTE-Risiko ausgegangen (3). Auch erworbene Veränderungen spielen eine wichtige

GESTAGENANTEIL IM ÖK	RELATIVES RISIKO FÜR VTE IM VERGLEICH ZU ÖK MIT LEVONORGESTREL	INZIDENZ (PRO 10.000 FRAUEN PRO JAHR DER ANWENDUNG)
Keine ÖK	-	2
Levonorgestrel	1	5-7
Norgestimat / Norethisteron	1	5-7
Dienogest	1,6	8-11
Gestoden / Desogestrel / Drospirenon	1,5-2	9-12
Etonogestrel / Norelgestromin	1-2	6-12
Chlormadinon / Nomogestrolacetat + E2, Dienogest + E2	unbekannt	unbekannt

TAB. 1 (adaptiert nach S3 Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung)

Rolle. Frauen mit erhöhten Spiegeln von Faktor VIII und Fibrinogen, z. B. durch einen erhöhten BMI, haben ein erhöhtes VTE-Risiko unter Einnahme einer ÖK (7, 8).

Risikoabschätzung

Zur Risikoabschätzung sind u.a. folgende Punkte zu berücksichtigen:

- Lebensalter
- BMI
- Rauchen
- VTE in der Eigen- oder Familienanamnese (insbesondere Verwandte 1. Grades)
- Thrombophilie in der Familie

Eine Kombination mehrerer Risikofaktoren führt zu einer weiteren Steigerung des VTE-Risikos, was bei der Auswahl einer Kontrazeption berücksichtigt werden muss. Auch durch die Kombination einer Thrombophilie mit Risikofaktoren wie z. B. höherem BMI und Alter ist

eine Risikosteigerung anzunehmen (TAB. 2).

Eine Thrombophiliediagnostik vor Verordnung einer ÖK wird derzeit nicht generell empfohlen. Bei auffälliger Eigen-/Familienanamnese oder Vorliegen weiterer Risikofaktoren erscheint diese hilfreich, um das VTE-Risiko abzuschätzen. Auch unter Berücksichtigung ökonomischer Abwägungen und einer patientenorientierten informierten Entscheidungsfindung wird vermehrt eine Thrombophiliediagnostik diskutiert (9). Wichtig ist hierbei, dass ein unauffälliges Screening ein erhöhtes VTE-Risiko nicht mit letzter Sicherheit ausschließen kann.

Kontrazeption unter Antikoagulation

Oft wird bei Diagnose einer akuten VTE eine bestehende ÖK umgehend beendet, was unter Antikoagulation zu einer ausgeprägten Hypermenorrhoe

VTE RISIKOFAKTOR	RELEVANZ UNTER ÖK	EMPFOHLENE MASSNAHMEN
> 35 Jahre	gering - mittel	Risikoberatung, prinzipiell alle Formen der Kontrazeption möglich
BMI > 35 kg/m ²	gering - mittel	Risikoberatung, möglichst Verzicht auf ÖK
Rauchen (Zigaretten)	gering - mittel	Risikoberatung, möglichst Verzicht auf ÖK (insbesondere, wenn > 15 Zig/d)
≥ 2 RF: Alter > 35; BMI > 35 kg/m ² , Rauchen	mittel - hoch	Risikoberatung, möglichst Verzicht auf ÖK
Getriggerte VTE in der Anamnese	mittel	Verzicht auf ÖK, hämostaseologische Vorstellung
Idiopathische oder hormonassozierte VTE	hoch	Verzicht auf ÖK, hämostaseologische Vorstellung
VTE in der Familienanamnese. Alter < 45 Jahre		Verzicht auf ÖK, hämostaseologische Vorstellung
VTE in der Familienanamnese. Alter ≥ 45 Jahre	gering	Risikoberatung, ÖK möglich, wenn keine Alternative

TAB. 2 Adaptiert nach S3 Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung und FSRH Clinical Guideline: Combined Hormonal Contraception

führen kann. Während einer Antikoagulation ist eine effektive Kontrazeption zur Vermeidung einer ungeplanten Schwangerschaft und damit verbundener Risiken (VTE, Embryopathie) erforderlich. In Studien war die fortgeführte ÖK unter effektiver Antikoagulation nicht mit einem erhöhten VTE-Rezidivrisiko verbunden (7). Spätestens 6 Wochen vor einer Beendigung der Antikoagulation muss eine ÖK beendet werden.

Fazit

- Abschätzung des VTE-Risikos vor einer Kontrazeption
- Verzicht auf eine ÖK bei erhöhtem VTE-Risiko
- Fortführung einer ÖK während einer Antikoagulation möglich, Absetzen sechs Wochen vor Beendigung.

Literatur

1. McDavid A et al Risk prediction of developing venous thrombosis in combined oral contraceptive users. J. PLoS One. 2017 Jul 27;12(7)
2. Tepper NK et al Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. Contraception 2016; 94 (6): 678-700
3. Gialeraki A et al Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis Clin Appl Thromb Hemost 2018 Mar;24(2):217-225.
4. Westhoff CL et al, Clotting factor changes during the first cycle of oral contraceptive use Contraception 2016; 93 (1): 70-76
5. Stocco B et al Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables. Medicine 2015; 94 (4): e 385
6. Morimont L et al Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk Frontiers in Endocrinology 2021; 12: 1-17
7. Martinelli I et al Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use Blood 2016; 127 (11): 1417-1425
8. van-Hylckama Vlieg A et al Interaction between oral contraceptive use and coagulation factor levels in deep venous thrombosis JTH 2003; 1 (10): 2186-2190
9. Vernon E et al Economic Evaluations of Thrombophilia Screening Prior to Prescribing Combined Oral Contraceptives: A Systematic and Critical Review Appl Health Econ Health Policy 2017, 15(5): 583-595.