

Informationen für ÄrztInnen, PädagogInnen, PsychologInnen und SozialarbeiterInnen, die auf dem Gebiet der sexuellen und reproduktiven Gesundheit beraterisch oder therapeutisch tätig sind

ARTIKEL

Pränatale Diagnostik

Stellenwert des neuen Bluttests im Ersttrimester-Screening

Max Wüstemann

In Kürze wird es auch in Deutschland einen neuen Test in der pränatalen Diagnostik geben. Dabei wird mit modernen Techniken fetale DNA in einer Blutprobe der Schwangeren aufgespürt und auf einige der häufigsten Chromosomenfehlverteilungen, Trisomie 21 (Down-Syndrom), 13 und 18, untersucht. Der Test wird in der 12. bis 14. Schwangerschaftswoche (SSW) durchgeführt. Im Folgenden soll der Frage nachgegangen werden, welche Bedeutung dieser neue Bluttest im Rahmen der pränatalen Diagnostik haben wird.

Überblick über die Methoden

Bei den Untersuchungsmethoden im ersten Trimester wird grundsätzlich zwischen invasiven Methoden, bei denen die kindlichen Chromosomen direkt untersucht werden und Methoden der Risikoabschätzung, bei denen das statistische Risiko für das Vorliegen einer Chromosomenstörung ermittelt wird, unterschieden.

Invasive Pränataldiagnostik

Die invasive Pränataldiagnostik erfolgt in der Regel entweder über eine Punktion von Plazentagewebe (Chorionzottenbiopsie) in der 11. bis 12. SSW oder durch die Entnahme einer Fruchtwasserprobe (Amniozentese) in der 16. SSW. Mithilfe der dabei gewonnenen fetalen Zellen kann die Zahl und Form der fetalen Chromosomen definitiv geklärt werden und so zum Beispiel ein Down-Syndrom oder eine andere Chromosomenfehlverteilung mit Sicherheit festgestellt oder ausgeschlossen werden. Jedoch birgt jeder invasive Eingriff das Risiko einer Fehlgeburt. Bei erfahrenen Untersuchern kann bei diesen Untersuchungen von einer Fehlgeburtenrate von 0,3 bis 0,5 % ausgegangen werden.

ARTIKEL

Pränatale Diagnostik: Stellenwert des neuen Bluttests im Ersttrimester-Screening Seite 1

Pillen „ganz ohne Chemie“: Orale Kontrazeptiva mit Estradiol Seite 5

STELLUNGNAHME

Stellungnahme ISPD zum Screening auf Down-Syndrom Seite 4

HINWEISE

Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik Seite 4

Mutterschafts-Richtlinien: Screening auf Schwangerschaftsdiabetes, Untersuchung auf Röteln-Immunität, Grippeimpfung Seite 9

Informationen zum Thema Essstörungen Seite 11

Risikoabschätzung durch nicht-invasive Methoden

Bereits seit den 1970er Jahren gab es Bestrebungen, das Risiko für Chromosomenfehlverteilungen vor einer invasiven Maßnahme statistisch einzuschätzen, um „unnötige“ Punktionen und damit potentielle Fehlgeburten zu vermeiden. Da das Risiko für eine Trisomie 21/18/13 mit dem Alter der Schwangeren ansteigt, wurde die Grenze für einen invasiven Eingriff auf 35 Jahre festgelegt. Da die Mehrzahl der Feten auch bei Frauen ab einem Alter von 35 Jahren gesund war, kam es aus heutiger Sicht zu relativ vielen durch die Untersuchungen verursachten Fehlgeburten.

Inzwischen wurde die statistische Risikoabschätzung durch neue Untersuchungsmethoden hinsichtlich ihrer Aussagekraft gegenüber der reinen Altersindikation deutlich verbessert. Dadurch hat sich die Zahl der durchgeführten Fruchtwasserpunktionen in Deutschland in den letzten zehn Jahren etwa halbiert.

Die höchste Genauigkeit wird gegenwärtig durch eine hochauflösende, feindiagnostische Ultraschalluntersuchung in der 12. bis 14. SSW in Kombination mit der Bestimmung der biochemischen Parameter PAPP-A und freiem β -HCG aus mütterlichem Blut erreicht. Hiermit kann von erfahrenen Untersuchern eine Erkennungsrate für Trisomie 21 von 96% bei einer Rate von 2,5 % für ein falsch-positives Ergebnis erzielt werden. Dadurch kann die invasive Diagnostik bei einer großen Zahl gesunder Feten vermieden werden.

Diese hohe Zuverlässigkeit wird jedoch nur erreicht, wenn beim Ultraschall unterschiedliche Risikomarker untersucht werden, so die Dicke der Nackentransparenz, die Blutflussverhältnisse über die rechte Herzklappe (Ausschluss Triskuspidalinsuffizienz), die venöse Kreislauftsituation (Ductus venosus) sowie die Beurteilung des Nasenknorpels und ggf. des Gesichtswinkels.

Darüber hinaus ist es mittels hochauflösendem

Ultraschall bereits in der 12. bis 14. SSW möglich, eine Vielzahl von schweren Fehlbildungen unabhängig von evtl. Chromosomenstörungen zu erkennen. Hierzu zählen u. a. Fehlbildungen des zentralen Nervensystems, der sog. offene Rücken (Spina bifida), Bauchwanddefekte, aber auch einer Reihe von Herzfehlern.

Eine Verdickung der Nackentransparenz kann nicht nur ein Hinweis auf eine Chromosomenfehlverteilung sein, sondern auch ein Frühzeichen für erst im weiteren Verlauf der Schwangerschaft erkennbare Fehlbildungen, wie z. B. Zwerchfellhernien, Skelettdysplasien sowie schwere Herzfehler und Anlass zu weiterführenden Untersuchungen im Schwangerschaftsverlauf geben.

Wenn im Ersttrimester-Screening ein erhöhtes Risiko für eine Chromosomenfehlverteilung ermittelt wird, bieten die Pränatalzentren eine rasche Klärung durch eine Punktion von Plazentagewebe an. Dabei liegt das Ergebnis in der Regel am Folgetag vor. Alternativ kann eine Fruchtwasseruntersuchung durchgeführt werden.

Untersuchung fetaler DNA im mütterlichen Blut

In Kürze wird es auch in Deutschland einen weiteren nicht-invasiven Test auf fetale Chromosomenfehlverteilungen geben. Mit modernen Sequenzierungsmethoden, dem „Massive Parallel Shotgun Sequencing“ kann das mütterliche Blutplasma nach fetaler DNA abgesucht und diese kann analysiert werden. Damit können ein Down-Syndrom oder eine Trisomie 18 und 13 festgestellt werden. Die Blutentnahme kann in der 12. bis 14. SSW durchgeführt werden. Das Ergebnis liegt nach sieben bis zehn Tagen vor. In einer aktuellen Studie (Palomaki 2012) haben US-Wissenschaftler die Erkennungs- und Fehlerraten dieser Methodik ausgewertet. Untersucht wurden 62 Blutproben von Schwangeren, bei deren Kindern durch invasive Diagnostik eine Trisomie 18 festgestellt wurde und zwölf Proben von Müttern, deren Kinder eine Trisomie 13 aufwiesen.

Weiterhin wurden 212 Proben von Schwangeren mit einem durch invasive Diagnostik festgestellten Down-Syndrom und 4.378 Proben von Schwangeren mit einem normalen fetalen Karyotyp ausgewertet. Die Ergebnisse wurden mit denen der invasiven Diagnostik (Amniozentese, Chorionzottenbiopsie) verglichen.

99 % der Proben waren verwertbar. Die Erkennungsrate für die drei Trisomien betrug 98,9 % mit einer Rate von 1,4 % für ein falsch-positives Ergebnis. Die Ergebnisse einer weiteren deutschen Studie der Firma Life Codexx und der Pränatalzentren Berlin Kudamm, Düsseldorf, Hannover und München sollen in Kürze vorliegen.

Für welche Frauen ist das neue Testverfahren sinnvoll?

Das Verfahren kann vor einer invasiven Diagnostik eingesetzt werden, wenn sich beim Ersttrimester-Screening in der 12. bis 14. SSW ein erhöhtes Risiko für eine Chromosomenstörung ergeben hat – sei es durch eine diagnostizierte fetale Fehlbildung oder aufgrund eines erhöhten Risikos innerhalb der statistischen Risikoabschätzung.

Wenn die Untersuchung der fetalen DNA einen unauffälligen Befund ergibt, könnte auf eine invasive Diagnostik verzichtet werden. Damit könnte der Bluttest als Ergänzung des Ersttrimester-Screenings die Rate an „unnötigen“ invasiven Untersuchungen weiter verringern.

Vollständig ersetzen kann der Bluttest die invasive Diagnostik jedoch nicht. Bei einem auffälligen Ergebnis muss zur Absicherung der Diagnose weiterhin eine Amniozentese oder eine Chorionzottenbiopsie durchgeführt werden. Allerdings ist in diesem Fall die Wahrscheinlichkeit für eine tatsächliche Chromosomenanomalie sehr hoch.

Was kann der Bluttest nicht?

Bei Mehrlingsschwangerschaften kann die neue Technik bisher nicht angewendet werden. Außerdem können mithilfe des Bluttests nicht alle

Chromosomenfehlverteilungen festgestellt werden. So kann gegenwärtig nur die invasive Diagnostik Fehlverteilungen der Geschlechtschromosomen wie das Turner-Syndrom oder das Klinefelter-Syndrom nachweisen. Der Test ist ebenfalls nicht geeignet, um fetale Fehlbildungen oder Entwicklungsstörungen auszuschließen oder spezielle molekulargenetische Untersuchungen durchzuführen, mit denen erbliche Stoffwechsel-, Blut-, Skelett- oder Muskelerkrankungen festgestellt werden können. ■

Fazit

Der neue Test hat das Potenzial, als nächste Stufe nach einem Verdachtsbefund – heute in der Regel im Rahmen der hochauflösenden Ultraschalldiagnostik in der 12. bis 14. SSW oder in der 20. bis 21. SSW – eingesetzt zu werden. Insbesondere bei Schwangeren, für die eine risikobehaftete invasive Diagnostik nicht in Frage kommt, kann er bestimmte Chromosomenfehlverteilungen mit relativ hoher Sicherheit ausschließen, auch wenn ein Restrisiko für einen falsch-negativen Befund bestehen bleibt.

Hinsichtlich einer Anwendung kann zuletzt auch der Kostenfaktor eine Rolle spielen. Bislang soll eine Untersuchung etwa 1.000 EUR kosten.

Über den Autor

Dr. med. Max Wüstemann ist Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit Schwerpunkt Spezielle Geburtshilfe und Perinatalogie im Zentrum für Pränatalmedizin Hannover. Die Schwerpunktpraxis für Pränataldiagnostik und Humangenetik hat an der Multi-Center-Studie zum Trisomie 21-Test aus mütterlichem Blut teilgenommen.

Literatur

Nicolaides KH. Turning the pyramid of Prenatal Care. Fetal Diagn Ther 2011; 29: 183–196

Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn 2011; 31: 7–15

Palomaki GE et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. Genet Med 2012; 14: 296–305

STELLUNGNAHME

Stellungnahme der International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD) zum Screening auf Down-Syndrom aus dem mütterlichen Blut

Die ISPD bewertet die Entwicklung von nicht-invasiven Tests auf der Basis der fetalen DNA-Analyse im mütterlichen Blutplasma als eine grundlegend neue Möglichkeit zur pränatalen Chromosomenanalyse. Sie befürwortet jedoch ausdrücklich nicht den Einsatz unabhängig von kontrollierten und standardisierten pränataldiagnostischen Verfahren, sondern stuft das Testverfahren als erweiterte Screening-Maßnahme ein.

Die ISPD weist in ihrer Stellungnahme auf weiteren Forschungsbedarf hin. Sie empfiehlt, folgende Aspekte bei der Durchführung von Tests auf Chromosomenfehlverteilungen aus dem mütterlichen Blut zu beachten:

- Vor der Durchführung des Tests ist eine ausführliche Beratung erforderlich (diese ist in Deutschland im Gendiagnostik-Gesetz geregelt).
- Der Test soll nicht als Routine-Test bei Frauen mit niedrigem Risiko für eine fetale Chromosomenfehlverteilung durchgeführt werden, da derzeit Daten zur Aussagekraft des Tests in diesen Fällen fehlen.
- Der Test soll nur zur weiteren Abklärung durchgeführt werden, wenn andere Screening-Untersuchungen ein auffälliges Ergebnis gezeigt haben.
- Mit dem Test können nur wenige Chromosomenfehlverteilungen erkannt werden.
- In einzelnen Fällen kann das Testergebnis unauffällig sein, obwohl eine fetale Chromosomenfehlverteilung vorliegt.
- Bei einem auffälligen Testergebnis muss zur

Bestätigung der Diagnose eine Chromosomenuntersuchung durch Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie erfolgen, da das Ergebnis des Bluttests in seltenen Fällen falsch-positiv sein kann. ■

*ISPD Rapid Response Statement. Prenatal detection of Down syndrome using massively parallel sequencing (MPS): a rapid response statement from a committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis, 24 October 2011
www.ispdhome.org/public/news/2011/ISPD_RapidResponse_MPS_24Oct11.pdf*

HINWEIS

Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik

Anlässlich des Welt-Down-Syndrom-Tags am 21. März 2012 hat das „Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik“ eine Stellungnahme zu dem neuen diagnostischen Verfahren veröffentlicht, die sich kritisch mit den gesellschaftlichen Folgen des Verfahrens auseinandersetzt. ■

Beide Dokumente sind über die Homepage der Organisation verfügbar: http://www.bvkm.de/Arbeitsbereiche_und_Themen/Praenataldiagnostik/Netzwerk: „Neuer Bluttest droht die vorgeburtliche Selektion von Menschen mit Down-Syndrom zu perfektionieren“.

ARTIKEL

Pillen „ganz ohne Chemie“

Orale Kontrazeptiva mit Estradiol

Helga Seyler

Anfang dieses Jahres wurde das zweite Pillenpräparat mit einem Östrogen, das dem körpereigenen Östrogen Estradiol entspricht, auf den Markt gebracht. Alle übrigen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva enthalten Ethinylestradiol (EE), dessen chemische Struktur dazu führt, dass es deutlich langsamer verstoffwechselt wird als Estradiol. Daher hat es neben der stärkeren Wirksamkeit auch einen deutlich stärkeren negativen Einfluss auf den Stoffwechsel als Estradiol. Die in den neuen Pillen enthaltenen Östrogene Estradiolvalerat (Qlaira®) und 17β-Estradiol (Zoely®) werden im Körper zu Estradiol umgewandelt. Diesem „natürlichen“ Östrogen wird ein geringerer Einfluss auf das Risiko von Herz-Kreislauferkrankungen wie Thrombosen, Embolien, Herzinfarkten und Schlaganfällen zugeschrieben. Schon seit vielen Jahren gab es daher die Bestrebung, ein orales Kontrazeptivum mit Estradiol zu entwickeln. Allerdings traten bei den meisten Vorgängerpräparaten in den klinischen Studien sehr häufig Blutungsstörungen auf, die dazu führten, dass etwa ein Drittel der Frauen die Anwendung vorzeitig beendeten (Sundström Poromaa 2011). Erst in den letzten Jahren gelang es, Pillen zu entwickeln, bei denen dieses Problem nicht mehr auftrat.

Die Markteinführung der ersten Pille mit Estradiol, Qlaira®, erfolgte bereits im Jahr 2009¹. Da zu diesem Zeitpunkt kaum wissenschaftliche Daten zu dieser neuen Pille veröffentlicht waren, beschäftigt sich dieser Beitrag sowohl mit den Daten zu Zoely® als auch mit den inzwischen veröffentlichten Daten zu Qlaira®.

Qlaira® enthält das aus anderen Pillen bekannte Gestagen Dienogest (DNG 2/3 mg) und als Östrogen Estradiolvalerat (EV 1/2/3 mg). Beide Bestandteile werden abgestuft dosiert, mit insgesamt vier unterschiedlichen Dosierungen in 26 wirkstoffhaltigen Dragees. Die unterschiedliche Dosierung ist erforderlich, um das Auftreten von Zwischenblutungen auf ein akzeptables Maß zu reduzieren.

Das neue Präparat mit dem Namen Zoely® enthält neben 17β-Estradiol ein neu entwickeltes Gestagen mit dem Namen Nomegestrolacetat (NOMAC). Zoely ist ein Einphasenpräparat mit einheitlicher Dosierung der beiden Hormone in allen Dragees. Laut Herstellerangaben ermöglicht das neue Gestagen in der Kombination mit 17β-Estradiol auch in einer monophasischen Pille eine ausreichende Zyklusstabilität. Das Präparat enthält 1,5 mg 17β-Estradiol und 2,5 mg NOMAC. Es besteht aus 24 wirkstoffhaltigen Dragees und vier Dragees ohne Wirkstoff. Zoely® ist das erste Kontrazeptivum mit dem neuen Gestagen. Bisher sind zwei andere Medikamente mit NOMAC in verschiedenen Ländern außerhalb von Deutschland auf dem Markt. Lutenyl® mit 5 mg NOMAC ist zugelassen für die Behandlung von Blutungsstörungen, Endometriose und für den Endometriumschutz bei einer Östrogenbehandlung. Ein Präparat zur Behandlung von Wechseljahrsbeschwerden mit der Dosierung 1,5 mg 17β-Estradiol und 3,75 mg NOMAC ist unter dem Namen Naemis® zugelassen.

Anwendung

Zoely® enthält in einer Packung 24 weiße aktive und vier gelbe wirkstofffreie Dragees.

Mit der Einnahme des ersten aktiven (weißen) Dragees soll am ersten Zyklustag begonnen werden. Zusätzliche Verhütung ist dann nicht erforderlich. Beim Wechsel von einem anderen kombinierten Kontrazeptivum wird empfohlen, keine Einnahmepause zu machen. Das heißt, am Tag nach der letzten Einnahme des Vorgängerpräparats wird unmittelbar am nächsten Tag mit der Einnahme von Zoely® begonnen. Spätestens kann mit der Ein-

nahme aber nach der vorgesehenen Einnahmepause des vorher angewendeten Präparats begonnen werden. Bei Einnahmefehlern gelten die gleichen Regeln wie bei anderen monophasischen Pillen. Falls eine Abbruchblutung ausbleibt und die Pille im gesamten Zyklus regelmäßig genommen wurde, besteht kein Grund zur Beunruhigung. Nach einem Einnahmefehler oder wenn die Abbruchblutung zweimal nacheinander ausbleibt, sollte jedoch eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Eine Packung Qlaira® enthält zwei dunkelgelbe Dragees (3 mg EV), fünf mittelrote Dragees

(2 mg EV + 2 mg DNG), 17 hellgelbe Dragees (2 mg EV + 3 mg DNG), zwei dunkelrote Dragees (1 mg EV) und zwei weiße Dragees ohne Wirkstoff. Die Einnahme soll am ersten Zyklustag mit der ersten dunkelgelben Tablette begonnen werden.

Beim Wechsel von einem anderen hormonalen Kontrazeptivum soll keine Einnahmepause gemacht werden. Erfolgt der Wechsel von einer Gestagenmethode zu Qlaira®, wird während neun Tagen zusätzliche Verhütung empfohlen. Wenn eine Pille mehr als zwölf Stunden zu spät genommen wurde, gelten differenzierte Empfehlungen je nach Zyklustag.

Einnahmeempfehlung zu Qlaira® bei Einnahmefehlern

Tag	Farbe Gehalt Estradiolvalerat (EV)/ Dienogest (DNG)	Vorgehen, wenn der Einnahmezeitpunkt <u>einer</u> Tablette um mehr als 12 Stunden überschritten wurde:
1-2	Dunkelgelbe Tabletten (3,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none"> • Holen Sie die Einnahme der vergessenen Tablette sofort nach und nehmen Sie die darauf folgende Tablette zum gewohnten Zeitpunkt (auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten an einem Tag eingenommen werden). • Setzen Sie die Tabletteneinnahme wie gewohnt fort. • Wenden Sie während der nächsten 9 Tage zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen an.
3-7	Mittelrote Tabletten (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
8-17	Hellgelbe Tabletten (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
18-24	Hellgelbe Tabletten (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	<ul style="list-style-type: none"> • Verwerfen Sie die aktuelle Walletpackung und beginnen Sie sofort mit der ersten Tablette einer neuen Walletpackung. • Setzen Sie die Tabletteneinnahme wie gewohnt fort. • Wenden Sie während der nächsten 9 Tage zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen an.
25-26	Dunkelrote Tabletten (1,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none"> • Holen Sie die Einnahme der vergessenen Tablette sofort nach und nehmen Sie die darauf folgende Tablette zum gewohnten Zeitpunkt (auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten an einem Tag eingenommen werden). • Es sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.
27-28	Weißer Tabletten (Placebos)	<ul style="list-style-type: none"> • Verwerfen Sie die vergessene Tablette und setzen Sie die Tabletteneinnahme wie gewohnt fort. • Es sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Verhütungssicherheit

Zur Verhütungssicherheit von Zoely® wurden Daten einer Studie mit 2.150 Frauen aus verschiedenen europäischen Ländern veröffentlicht (Mansour 2011). In dieser randomisierten Vergleichsstudie nahmen ca. 1.500 Frauen die neue Pille und ca. 500 eine Pille mit 3 mg Drospirenon und 30 µg Ethinylestradiol (entsprechend Yasmin®, Petibelle®). Zwischen den beiden Präparaten fand sich kein signifikanter Unterschied in der Verhütungssicherheit. Der Pearl-Index² für Zoely® wurde für die 18- bis 35-jährigen Frauen insgesamt mit 0,38 berechnet. Für die rein methodenbedingte Versagerrate wird im Assessment-Report³ der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA (EMA 2011) ein Pearl-Index von 0,4 angegeben. Allerdings traten insgesamt nur vier Schwangerschaften mit Zoely® auf. Daher ist die Berechnung der Verhütungssicherheit für Untergruppen der Studie ungenau.

Im Assessment-Report der EMA werden zusätzliche Daten aus einer noch nicht veröffentlichten Studie aus den USA mit 2.280 Frauen aufgeführt. Es handelt sich ebenfalls um eine randomisierte Studie mit dem gleichen Vergleichspräparat. Es fällt auf, dass in dieser Studie beide Präparate in Bezug auf die Verhütungssicherheit deutlich schlechter abschnitten. Der Pearl-Index von Zoely® wurde mit 1,16 berechnet, ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Präparaten fand sich auch in dieser Studie nicht. Der Grund für die Unterschiede zwischen den Daten aus Europa und den USA ist unklar. Die Teilnehmerinnen beider Studien unterschieden sich in mehreren Aspekten wie Ethnie, sozioökonomischem Hintergrund, Kinderzahl und Körpergewicht. In beide Studien wurden Frauen bis zu einem BMI von 35 kg/m aufgenommen. Es fehlen aber Angaben zur Zahl der Frauen mit Übergewicht. In der europäischen Studie (Mansour 2011) wird berichtet, dass bei Frauen mit höherem BMI keine höhere Versagerrate gefunden wurde, als bei Frauen mit einem niedrigen BMI. Allerdings dürfte bei den insgesamt nur vier Schwangerschaften eine sichere Aussage dazu nicht möglich sein. Das Einnahmeschema 24/4 von Zoely® wurde gewählt,

um die Verhütungssicherheit zu erhöhen. Hinweise auf eine höhere Effektivität gibt eine Studie mit 77 Frauen, in der die Wirkung dieses Schemas im Vergleich zu dem Schema 21/7 auf die Funktion der Eierstöcke untersucht wurde (Christin-Maitre 2011). Zwar kam es in keiner Gruppe zu einem Eisprung, aber in der Gruppe mit dem 21/7-Schema wuchsen deutlich größere Follikel und es kam zu einem deutlich höheren Anstieg des FSH während der Einnahme der Dragees ohne Wirkstoff. Gleichzeitig war die Blutung in der Gruppe mit dem 24/4-Schema im Vergleich kürzer.

Die Verhütungssicherheit von Qlaira® wurde in einer europäischen Studie mit 1.377 Frauen untersucht. Alle Frauen nahmen Qlaira, eine Vergleichsgruppe gab es nicht. Bei den 18- bis 35-jährigen Frauen wurde ein Pearl-Index von insgesamt 0,94 errechnet. Ohne Anwendungsfehler lag der Pearl-Index bei 0,4 (Palacios 2010). Im Zulassungsbericht der US-amerikanischen Behörde FDA für dasselbe Präparat, das in den USA seit 2010 unter dem Namen Natazia® zugelassen ist, wird eine weitere Studie mit 490 Frauen aus Kanada und den USA aufgeführt (FDA 2010). Auch für Qlaira® lag der Pearl-Index in der amerikanischen Studie mit 1,64 deutlich höher als in der europäischen Studie. Nach Angaben der FDA wurden Frauen mit einem BMI > 30kg/m aus beiden Studien ausgeschlossen.

Regelblutung und Zwischenblutungen

Die vorhandenen Studien ergaben, dass die Regelblutungen mit der neuen Pille Zoely® im Vergleich mit der Drospirenon-haltigen Pille deutlich kürzer waren und häufiger ganz ausblieben. Im letzten Zyklus der Anwendung hatten 31 % der Frauen, die Zoely® einnahmen, keine Abbruchblutung. Zwischenblutungen traten etwas häufiger auf, als bei der Pille mit Drospirenon. Im ersten Zyklus der Anwendung hatten mit Zoely® 20 % der Frauen eine Zwischenblutung, im letzten Zyklus waren es noch 14 %. Mit Drospirenon waren es im ersten Zyklus 17 %, im letzten Zyklus noch 11 % (Mansour 2011).

Auch mit Qlaira® sind die Abbruchblutungen kürzer und schwächer und fallen häufiger ganz aus (bei 17 bis 23 % der Zyklen) im Vergleich zu einer Pille mit Levonorgestrel und 20 µg Ethinylestradiol. Zwischenblutungen traten bei beiden Pillen mit ähnlicher Häufigkeit (bei 10 bis 18 % der Zyklen) auf (Ahrendt 2009).

In zwei Studien wurde belegt, dass durch die Einnahme von Qlaira® starke oder lange Regelblutungen, denen keine organischen Ursachen zugrunde lag, im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo deutlich gebessert wurden (Jensen 2011, Fraser 2011). Auf Basis dieser Studien wurde Qlaira® auch zur Behandlung von zu starken oder verlängerten Regelblutungen zugelassen. Dass die Regelblutung bei der Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva kürzer und schwächer wird, zeigen jahrzehntelange Praxiserfahrungen. Allerdings gibt es mit Ausnahme einiger Studien zur Wirkung der Hormonspirale nur wenige Studien dazu. Die Wirkung von Qlaira® wurde in den vorhandenen Studien nur mit Placebo und nicht mit anderen Pillen verglichen. Es fehlen folglich Daten, die eine bessere Wirksamkeit von Qlaira® bei der Reduktion starker Regelblutungen im Vergleich mit anderen Pillen nachweisen.

Andere Nebenwirkungen

Insgesamt unterscheiden sich die beiden neuen Pillen in Bezug auf die subjektive Verträglichkeit nur wenig von anderen Pillen. Zoely® hatte im Vergleich zu einer Pille mit Drospirenon eine weniger positive Wirkung bei Akne. Allerdings kam es auch nur bei wenigen Frauen zu einer Verschlechterung der Akne.

Die durchschnittliche Gewichtszunahme nach einem Jahr war bei Zoely® mit einem Kilogramm etwas höher als bei Einnahme der Pille mit Drospirenon (0,3 kg).

Für Qlaira® gibt es kaum direkt vergleichende Daten mit anderen Pillen. Im Vergleich zu einer Pille mit Levonorgestrel und 20 µg Ethinylestradiol berichteten mehr Frauen über Brustspannen (van Vlieth 2011).

Auswirkungen auf den Stoffwechsel

Als Vorteil der „natürlichen“ Östrogene im Vergleich zu Ethinylestradiol wird ein geringerer Einfluss auf den Stoffwechsel angesehen. Das betrifft die Wirkung auf Blutfette, den Zuckerstoffwechsel, Gerinnungsfaktoren und das SBGH (Sexualhormon bindendes Globulin). Der Einfluss von Zoely® auf diese Parameter wurde im Vergleich zu einer Pille mit 30 µg Ethinylestradiol und Levonorgestrel untersucht (Agren 2011, Gaussem 2011). Die Studie bestätigte die Erwartung, dass negative Einflüsse auf Gerinnungsfaktoren und Blutfette bei Zoely® geringer ausgeprägt waren als bei der Pille mit Ethinylestradiol und Levonorgestrel. Für Qlaira® belegen zwei Studien ebenfalls geringere Einflüsse auf den Stoffwechsel im Vergleich zu einer Pille mit 30 µg Ethinylestradiol und 1,5 mg Levonorgestrel (Klipping 2011, Junge 2011).

Ob und wie sich diese Unterschiede auf das Risiko für Thrombosen oder andere Herz-Kreislauf-Erkrankungen auswirken, kann jedoch erst geklärt werden, wenn eine große Zahl von Frauen diese Pillen anwendet. Zumindest bei älteren Frauen, die ähnliche Hormonpräparate zur Behandlung von Wechseljahrsbeschwerden einnehmen, ist bekannt, dass bei der Anwendung das Thrombose- und Schlaganfallrisiko erhöht ist.

Von der EMA wurden sogenannte Post-Marketing-Studien zur Klärung von gesundheitlichen Risiken der neuen Pillen angeordnet. Erst auf Basis dieser Daten wird eine Einschätzung darüber möglich, ob die Aussagen in den Werbestrategien zutreffen und diese Pillen tatsächlich „gesünder“ sind bzw. Vorteile gegenüber den auf dem Markt befindlichen Pillenpräparaten aufweisen. ■

Literatur

Agren UM, Anttila M, et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-oestradiol in comparison to one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on markers of endocrine function. *European journal of contraception & reproductive health care* 2011; 16: 458–67

Ahrendt H, Makalova D, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: A seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80: 436–444

Christin-Maitre S, Serfaty D, et al. Comparison of a 24-day and a 21-day pill regimen for the novel combined oral contraceptive, norgestrol acetate and 17 β -estradiol (NOMAC/E2): a double-blind, randomized study. *Human Reproduction* 2011; 26: 1338–47

European Medicines Agency EMA. Assessmentreport Zoely. 6/10/2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001213/WC500115833.pdf

FDA: Label and Approval History Drug Name: Natazia. (NDA) 022252. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist,2010

Fraser IS, Römer T, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: A randomized, double-blind phase III trial. *Human Reproduction* 2011; 26: 2698–2708

Gaussem P, Alhenc-Gelas M, et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, norgestrol acetate/17 β -estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study. *Thrombosis and haemostasis* 2011; 105: 560–7

Jensen JT, Parke S, et al. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: A randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology* 2011; 117: 777–87

Junge W, Mellinger U, et al. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: A randomized, open-label, single-centre study. *Clinical Drug Investigation* 2011; 31: 573–84

Klipping C, Duijkers I, et al. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs in R&D* 2011; 11: 159–70

Mansour D, Verhoeven C, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrol acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2011; 16: 430–43

Palacios S, Wildt L, et al. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a Phase III trial. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2010; 149: 57–62

Sundström Poromaa I. Estradiol valerate combined with dienogest: A new concept contraceptive pill for women with heavy menstrual bleeding. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2011; 8 (Sonderheft 1): 219–21

van Vliet HAAM, Raps M, et al.: Quadriphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; CDo09038

Fußnoten

1 Siehe Familienplanungsrundbrief 2009 Nr. 1, Aktuelle Verhütungsinformationen: www.profamilia.de/publikationen

2 Der Pearl Index (PI) ist das Maß für die Verhütungssicherheit einer Methode: Der Wert gibt an, wie viele von 100 Frauen im Lauf eines Jahres schwanger werden, obwohl sie ein bestimmte Methode zur Empfängnisverhütung angewendet haben. Häufig wird bei der Angabe des Pearl-Indexes zwischen Methoden- und Anwendungssicherheit unterschieden.

3 Bewertungsbericht

HINWEIS

Änderung der Mutterschafts-Richtlinien zur Schwangerenvorsorge

Screening auf Schwangerschaftsdiabetes, Untersuchung auf Röteln-Immunität, Grippeimpfung

Helga Seyler

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die Mutterschafts-Richtlinien zur Schwangerenvorsorge aktualisiert und einige Vorgaben zu den vorgesehenen Untersuchungen geändert.

Ein Screening auf Schwangerschaftsdiabetes wurde als Angebot für alle Schwangeren in die Richtlinien aufgenommen. Diese Untersuchung haben die Krankenkassen bisher nur bei konkretem Verdacht bezahlt. Sie wurde von den FrauenärztInnen als Selbstzahler-Leistung angeboten.

Schon lange forderten viele FrauenärztInnen ein generelles Screening auf Schwangerschaftsdiabetes als Leistung der Krankenkassen. Der G-BA hatte darüber seit 2002 beraten. Die Einführung wurde aber ausgesetzt, weil keine ausreichenden Daten dazu vorlagen, wie sich Störungen der Zuckerverwertung in der Schwangerschaft auf den weiteren Verlauf der Schwangerschaft und die Geburt auswirken. Außerdem gab es keine einheitlichen Grenzwerte für die Diagnose eines Schwangerschaftsdiabetes oder eines gestörten Zuckerstoffwechsels. Die Veröffentlichung weiterer Daten hat jetzt dazu geführt, dass der G-BA die Einführung des generellen Screenings beschlossen hat.

Für die Durchführung des Screenings und den Umgang mit den Ergebnissen gibt es differenzierte Vorgaben, die die Qualität des Screenings wahrscheinlich verbessern werden. Das Screening soll in der 25. bis 28. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden und in zwei Schritten erfolgen. Zuerst soll ein Vortest mit 50 g Glukoselösung und einer Bestimmung des Glukosespiegels nach einer Stunde erfolgen. Ist dieser Test auffällig, erfolgt ein zweiter Test mit 75 g Glukoselösung und Glukosebestimmungen über zwei Stunden. Hat auch der zweite Test ein auffälliges Ergebnis, wird ein Blutzucker-Tagesprofil erstellt. Dazu muss die Frau selbst mehrfach am Tag vor und nach den Mahlzeiten ihren Blutzucker messen. Danach wird über das weitere Vorgehen entschieden. In den meisten Fällen führt eine Umstellung der Ernährung mit weitgehendem Verzicht auf Zucker und leicht verdauliche Kohlenhydrate sowie mehr körperliche Aktivität zu einer Normalisierung der Zuckerverwertung. Bei wenigen Schwangeren ist eine Behandlung mit Insulin notwendig. Nach der Schwangerschaft normalisiert sich der Stoffwechsel meist, aber die betroffenen Frauen entwickeln häufiger im späteren Leben einen Diabetes. Nach bisherigen Daten entwickeln 2 bis 3 % der Schwangeren in Deutschland einen Schwangerschaftsdiabetes. Bei einem Screening aller Schwangeren könnte diese Diagnose häufiger werden.

Kritik und Vorbehalte gegenüber dem Screening begründen sich darin, dass es zum einen keine eindeutigen Grenzwerte gibt, mit denen zwischen einer normalen und gestörten Zuckerverwertung unterschieden werden kann: Studien zeigen, dass die Entwicklung eines (Schwangerschafts-) Diabetes ein fließender Prozess ist, ohne klare Grenzen zwischen gesunden und kranken Menschen. Zum anderen schwanken die Testergebnisse. Bei mehrfacher Durchführung des Tests können die Werte einmal erhöht sein und beim nächsten Mal im Normbereich, d. h. unter dem Grenzwert für einen Schwangerschaftsdiabetes, liegen. Auch das Blutzucker-Tagesprofil kann trotz erhöhter Werte im Zuckerbelastungstest normale Werte zeigen.

Die Diagnose eines Schwangerschafts-Diabetes ist in der Regel sehr beunruhigend und eine große psychische Belastung. Daher besteht die Sorge, dass bei einem Screening aller Schwangeren viele Frauen durch ein positives Ergebnis belastet würden, bei denen in der Schwangerschaft ohne den Test keine Probleme auftreten würden.

Auch über den potentiellen Nutzen des Screenings gibt es Diskussionen. Als Folgen eines unerkannten Schwangerschaftsdiabetes werden zahlreiche Komplikationen beschrieben: erhöhtes Geburtsgewicht des Kindes, Schulterdystokie (Schwierigkeiten bei der Geburt der kindlichen Schulter) mit der Folge von Nervenlähmungen und Schlüsselbeinbruch, kindliche Unterzuckerung nach der Geburt, Neugeborenenengelbsucht, Frühgeburt und Totgeburt sowie ein häufigeres Auftreten von Bluthochdruck und Präeklampsie bei der Mutter. Allerdings ist ein Zusammenhang zwischen einem Schwangerschaftsdiabetes und diesen Komplikationen nur für das erhöhte Geburtsgewicht und die sehr selten auftretende Schulterdystokie eindeutig belegt. Nach Angaben der Perinatalstatistik tritt eine Schulterdystokie in Deutschland bei 3 von 1000 Geburten auf. Zu bleibenden Schäden des Kindes kommt es dabei selten.

Da Studien zeigen, dass es keine klare Trennung zwischen normaler und gestörter Zuckerverwertung gibt, profitieren möglicherweise alle Schwangeren von einer Ernährung, bei der möglichst auf Zucker und leicht verdauliche Kohlenhydraten verzichtet wird, und von ausreichender körperlicher Aktivität. Diese Empfehlung ist zugleich auch die häufigste Konsequenz eines auffälligen Ergebnisses beim Zuckerbelastungstest. Daher bleibt zu diskutieren, wie groß der Nutzen des Tests im Vergleich zu dem Schaden ist, den die psychische Belastung der Diagnose für die Schwangeren bedeutet. Entscheidend ist, dass die Schwangeren verständlich und ausreichend über den Nutzen und mögliche Konsequenzen des Tests beraten werden, um selbst eine informierte Entscheidung treffen zu können. Der G-BA wird ein Merkblatt erarbei-

ten, das Beratungsgespräche zu diesem Thema unterstützen soll. Allerdings ist zu befürchten, dass im Praxisalltag die Zeit für eine solche komplexe Beratung nicht ausreicht. Die Praxis zeigt, dass die meisten Schwangeren sich verpflichtet fühlen, alle angebotenen Untersuchungen durchführen zu lassen. Und FrauenärztInnen tendieren dazu, allen Frauen zum Test zu raten, um sich gegenüber möglichen rechtlichen Konsequenzen abzusichern.

Eine weitere Änderung der Mutterschafts-Richtlinien betrifft die Untersuchung auf Röteln-Antikörper. Diese Untersuchung war bisher Routine zu Beginn der Schwangerschaft. Stattdessen soll jetzt zunächst der Impfstatus überprüft werden. Wenn Frauen durch zwei Impfungen ausreichend geschützt sind, wird der Antikörper-Test nicht mehr durchgeführt. Diese Anpassung der Richtlinien erfolgt, da inzwischen die überwiegende Mehrzahl der Frauen im Kinder- und Jugendalter gegen Röteln geimpft wurde. Außerdem ist eine Beratung aller schwangeren Frauen über die Grippeimpfung vorgesehen. Die Impfung soll allen Schwangeren ab dem vierten Schwangerschaftsmonat empfohlen werden, bei erhöhtem Risiko für eine schwer verlaufende Grippe-Erkrankung auch schon zu Beginn der

Schwangerschaft. Bei der Grippe-Epidemie 2009, die sogenannte Schweinegrippe, hat sich gezeigt, dass schwangere Frauen bei einer Infektion häufiger schwere Krankheitsverläufe aufwiesen. ■

Die Beschlüsse des G-BA mit den entsprechenden Daten und Begründungen sind unter www.g-ba.de/informationen/beschluesse/zur-richtlinie/19/ dokumentiert.

Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien): Einführung eines Screenings auf Gestationsdiabetes. 15. Dezember 2011. Im Internet verfügbar unter: www.g-ba.de/downloads/39-261-1424/2011-12-15_Mu-RL_Screening_GDM_BAnz.pdf

HINWEIS

Informationen zum Thema Essstörungen

BZgA

Die BZgA (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung) hat ein Informationsangebot zum Thema Essstörungen im Internet erstellt. Unter www.bzga-ess-stoerungen.de finden Fachleute Adressen von Beratungsstellen, Selbsthilfegruppen, Therapieeinrichtungen, Präventionsprojekten und Fortbildungsangeboten. Betroffene erhalten auf

der Seite konkrete Hilfe bei der Suche nach geeigneten therapeutischen Einrichtungen. Außerdem hat die BZgA einen Leitfaden für Eltern, Angehörige und Lehrkräfte zum Umgang mit betroffenen Jugendlichen erstellt. Diese finden in dem Leitfaden Informationen zu den ersten Anzeichen von Essstörungen – was ist „normal“ oder „gestört“. Die Broschüre informiert über Ursachen, Entwicklung und verschiedene Formen von Essstörungen, wie

Magersucht, Bulimie und Binge-Eating-Störungen. Angehörige finden Tipps und Anregungen, wie sie mit Essstörungen umgehen können, wie sie helfen können und wo ihre Grenzen liegen.

Die Broschüre unterstützt Angehörige darin, sich selbst frühzeitig Beratung und Hilfe zu holen, da gerade in der Anfangsphase der Krankheit eine geeignete Unterstützung der Betroffenen durch die Familie und das soziale Umfeld entscheidenden Einfluss auf den Verlauf von Essstörungen haben kann. Der Leitfaden gibt Informationen dazu, wie gute Beratungsangebote zu finden sind und welche Therapiemöglichkeiten es gibt. ■

Der Leitfaden kann kostenlos bei der BZgA bestellt oder als PDF abgerufen werden. Essstörungen – Leitfaden für Eltern, Angehörige und Lehrkräfte: www.bzga.de/infomaterialien/ernaehrungsbewegung-stressbewaeltigung/essstoerungen-leitfaden/

S3-Leitlinie

Die Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie und das Deutsche Kollegium für Psychosomatische Medizin haben zum Thema Essstörungen eine S3-Leitlinie

verfasst. Die im Dezember 2010 veröffentlichte Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Essstörungen“ kann über die Homepage des Bundesfachverbands Essstörungen e. V. heruntergeladen werden: www.bundesfachverbandessstoerungen.de ■

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland (AWMF): www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/051-026.html

Barmer GEK

Die gesetzliche Krankenkasse hat zu dem Thema Essstörungen eine Ratgeber- Broschüre für Angehörige und eine Broschüre zum Thema Körperwahrnehmung herausgegeben und bietet umfassende aktuelle Informationen auf ihrer Internetseite www.barmer-gek.de. ■

Die Broschüren „Immer Ärger mit dem Essen“ und „Nichts als Essen im Kopf“ können unter www.barmer-gek.de/124127 und www.barmer-gek.de/124128 heruntergeladen werden.

Impressum

Herausgeber

pro familia Bundesverband
Stresemannallee 3
60596 Frankfurt am Main

Redaktion

Helga Seyler, Frauenärztin, Hamburg
Dr. med. Ines Thonke, pro familia Bundesverband

E-Mail: info@profamilia.de
www.profamilia.de/Publikationen

Erscheinungsweise: vierteljährlich
© 2012 ISSN 2194-1807

Gefördert von der Bundeszentrale
für gesundheitliche Aufklärung (BZgA)

