

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

SCHWERPUNKT

## Nicht invasive Pränataltests NIPT

Angelika Dohr, Vera Bramkamp

### Entwicklung der Pränataldiagnostik

Vor etwa 35 Jahren wurde zum ersten Mal eine Empfehlung zur pränatalen Diagnostik in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen. Anlass war die wissenschaftliche Erkenntnis, dass bei steigendem Alter der Mutter das Risiko für die Geburt eines Kindes mit einer zahlenmäßigen Chromosomenstörungen (Trisomie 13, 18 und 21) ansteigt. Schwangeren ab 35 Jahren sollte daher wegen ihres „genetischen Altersrisikos“ zu einer Fruchtwasseruntersuchung (Amniozentese, AC) oder Mutterkuchenpunktion (Chorionzottenbiopsie, CVS) geraten werden. Obwohl sich die Komplikationsrate dieser Eingriffe ständig verringert hat, führen sie noch immer in 0,3 bis 1 Prozent zur Fehlgeburt des Kindes.

Ein großes Ziel der Pränataldiagnostik war und ist seitdem die Weiterentwicklung von nicht invasiven Methoden, die über das statistische Altersrisiko hinaus das tatsächliche individuelle Risiko einer

Schwangeren erfassen und damit unnötige Eingriffe wie AC und CVS vermeiden. Seit etwa 10 Jahren gilt das erweiterte Ersttrimesterscreening (ETS), das in der 11. bis 14. SSW durchgeführt wird, als genaueste Methode. Nach klar definierten und überprüften Standards werden spezifische Eiweiße und Hormone im mütterlichen Blut bestimmt und eine detaillierte Ultraschalluntersuchung mit Messung der Nackentransparenz sowie anderer Risikomarker durchgeführt, um ein Gesamtrisiko für verschiedene Chromosomenstörungen zu berechnen (Trisomie 13, 18 und 21). Es werden bis zu 95 Prozent der betroffenen Feten mit Trisomie 21 (Down-Syndrom) erkannt. Bei 3 bis 10 Prozent der Feten ohne Down-Syndrom wird ein erhöhtes Risiko ermittelt. Um das Vorliegen einer Trisomie zu bestätigen, ist jedoch eine AC oder CVS nötig (Nicolaidis 2013).

Die Entwicklung und Markteinführung von nicht invasiven Testverfahren (NIPT = nicht invasiver Pränataltest), die mittels einer Blutentnahme bei der Schwangeren direkt die Chromosomen bzw. genetische Erkrankungen des ungeborenen Kindes nachweisen können, war daher Ziel langer Forschung. Zwei entscheidende Voraussetzungen haben die Durchführung solcher Tests ermöglicht. Ende der 1970er Jahre wurde mit der Sequenzierungsmethode die Erbinformation (DNA) erstmals lesbar, war zunächst jedoch zu aufwändig für den Einsatz als medizinisches Testverfahren. Erst die >>

SCHWERPUNKT

Nicht invasive Pränataltests NIPT Seite 1

AKTUELLE INFORMATION

Wird EllaOne® Standardpräparat? Seite 9

Neue Hormonspirale auf dem Markt Seite 11

Entwicklungen der Next Generation Sequencing Methode (NGS) und immer leistungsfähigerer und günstigerer Analysegeräte machten die Entschlüsselung des menschlichen Genoms technisch möglich. Ein weiterer Schritt war der Nachweis von freier DNA des Feten im Blutplasma schwangerer Frauen und schließlich der Nachweis, dass das gesamte fetale Genom in Bruchstücken im Plasma der Mutter vorhanden und bestimmbar ist (Lo 1997, Lo 2010). Dauerten die ersten Gen-Sequenzierung noch Jahre, können inzwischen mit der Technik des Massive Parallel Shotgun Sequencing (MPSS) Tausende bis Millionen Sequenzierungsreaktionen gleichzeitig in nur wenigen Tagen durchgeführt werden.

Vier große US-amerikanische Firmen entwickelten für den klinischen Bereich taugliche pränatale Bluttests, die nach Einführung in den USA auf einem weltweit expandierenden Markt seit Ende 2012 sukzessive auch in Deutschland verfügbar geworden sind.

### Die Methode der NIPT

Während der Schwangerschaft befinden sich neben den Erbinformationen der Mutter auch die des Kindes im mütterlichen Blutkreislauf, allerdings nicht als vollständige Chromosomen, sondern in Form von zellfreien DNA Bruchstücken. Die kindliche zellfreie DNA stammt aus der Plazenta. Zwischen der 10. und 22. Schwangerschaftswoche macht der Anteil der kindlichen zellfreien DNA etwa 10 bis 13 Prozent der gesamten zellfreien DNA im mütterlichen Blut aus. Zur Durchführung eines NIPT wird der Schwangeren ab der 10. Schwangerschaftswoche (nach der letzten Menstruation) Blut abgenommen. In einem speziellen Probenröhrchen wird das Blut in eines der anbietenden Labore geschickt, und die im Plasma befindlichen zellfreien DNA Bruchstücke von Mutter und Kind werden isoliert. Auf dem deutschen Markt befinden sich derzeit 3 verschiedene Testverfahren, mit denen diese zellfreie DNA auf Chromosomenstörungen untersucht wird. Das Verfahren des Whole Genom Sequencing

(PraenaTest®) reichert die DNA Fragmente aller Chromosomen von Mutter und Kind an. Mit dem Verfahren des Next Generation Sequencing können die Bruchstücke effizient vervielfältigt und dem jeweiligen Chromosom zugeordnet werden. Die Menge der Bruchstücke von den Chromosomen 13, 18, 21, X und Y wird mit einem Referenzgenom aus einer öffentlich zugänglichen Datenbank verglichen, das einen normalen Chromosomensatz enthält. Wird zum Beispiel eine größere Anzahl von DNA Bruchstücken des Chromosoms 21 gefunden, so spricht das für eine Trisomie 21 beim Kind. Für dieses Verfahren werden die gesamten DNA Bruchstücke der Schwangeren und des Kindes aus wenigen Mikrolitern Serum vervielfältigt, gelesen und gezählt. Aus diesem Grunde ist das Whole Genom Sequencing (derzeit noch) sehr kostenintensiv.

Bei der DANSR Methode (digitale Analyse ausgewählter Bereiche, Harmony Test®) wird nur ein Teil des Genoms von Mutter und Kind gelesen. Mit dem Verfahren des Targeted Sequencing erfolgt die Vervielfältigung von Regionen, die spezifisch sind für die Chromosomen 13, 18, 21 sowie X und Y. Anhand von 576 sogenannter nicht polymorpher Regionen können die mütterlichen und kindlichen DNA Bruchstücke dieser Chromosomen erkannt, vervielfältigt und gezählt werden. Als Referenzgenom dienen hier die Chromosomen 1 bis 12 derselben Probe.

Ein weiterer Test nutzt so genannte SNPs (Einzelnukleotidpolymorphismen, Panorama Test®). Das sind Regionen auf einzelnen Genen, die sich von Mensch zu Mensch unterscheiden können. Mit Hilfe von 19.500 solcher SNPs, die hauptsächlich auf den Chromosomen 13, 18, 21, X und Y liegen, werden diese Chromosomenstücke erkannt und mit dem Verfahren des Targeted Sequencing, einer gezielten Sequenzierung, analysiert und dem jeweiligen Chromosom zugeordnet. Zusätzlich wird beim Panorama Test® aus den weißen Blutkörperchen (Leukozyten) der Mutter die mütterliche DNA bestimmt. Damit können die kindlichen DNA-

Bruchstücke aus den gesamten DNA Fragmenten heraus gerechnet werden. Es ist also kein Referenzgenom nötig. Optional kann bei diesem Test ein Wangenabstrich des Kindsvaters eingesandt werden, wodurch Ausfälle des Tests von 2 Prozent weiter reduziert werden.

Da bei DANSR und SNP basierten Tests durch die selektive Anreicherung der relevanten DNA Fragmente eine deutlich geringere Menge an DNA vervielfältigt werden muss, entstehen geringere Kosten. Aus diesem Grund können beide Tests günstiger angeboten werden.

**Wie sicher sind die Tests?**

Die neuen Bluttests wurden bisher nur bei Frauen mit hohem Risiko für Chromosomenauffälligkeiten untersucht. Die Einschätzung, ob die Bluttests als diagnostische oder als Tests zur Risikokalkulation<sup>1</sup> zu bewerten sind, ist nicht einheitlich. Konsens besteht jedoch darüber, dass ein positives Testergebnis durch invasive Diagnostik (AC oder CVS) bestätigt werden muss. Bei allen Tests lassen sich die Chromosomen 18 und 21 am sichersten nachweisen, wogegen bei den Chromosomen 13 und X die Erkennung und Zuordnung der Chromosomenstücke erschwert ist. Daher ist bei fast allen Tests für diese Chromosomen mit einer niedrigeren Erkennungsrate zu rechnen. Die Erkennungsrate und die Rate der falsch positiven Befunde sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

	Materni T21 PLUS® (entspricht dem dt. PraenaTest®)		Harmony Prenatal Test®		Panorama Test®	
	ER	FPR	ER	FPR	ER	FPR
<b>Trisomie 21</b>	99,1 %	0,2 %	>99 %	0,1 %	>99 %	0,1 %
<b>Trisomie 18</b>	100 %	0,3	98	0,1	>99	0,1
<b>Trisomie 13</b>	91,7	0,9	80	0,05	>99	0,1

ER: Erkennungsrate, FPR: Rate falsch positiver Befunde. Nach Zimmermann 2012 und Angaben der Hersteller.

Der Anteil der kindlichen im Verhältnis zur mütterlichen DNA ist sehr konstant und liegt ab der 10. Schwangerschaftswoche zwischen 10 bis 13 Prozent. Jedoch steigt mit zunehmendem Kör-

pergewicht der Schwangeren der Anteil der Frauen, in deren Blut weniger als 4 Prozent kindliche DNA nachweisbar ist. Bei weniger als 8 Prozent DNA nimmt die Zahl nicht auswertbarer Tests deutlich zu. Bei einem Gewicht von > 140 kg fällt der Test bei 30 Prozent der Frauen falsch negativ aus oder zeigt kein Ergebnis (Wang 2013). Der Panorama® Test soll laut Herstellerangaben auf Grund seines speziellen Anreicherungsverfahrens auch noch bei einem Anteil von 4 bis 8 Prozent kindlicher DNA verwertbare Ergebnisse liefern (Eiben 2013). In einzelnen Fällen enthalten die Zellen der Plazenta andere Erbinformationen als die des Kindes. Ein solches so genanntes Mosaik kann bedeuten, dass trotz negativen Testergebnisses das Kind eine Chromosomenauffälligkeit hat, oder dass eine Trisomie nur in den Zellen der Plazenta vorliegt nicht aber beim Kind. Solche Mosaikformen sind sehr selten, können aber mit diesen Testverfahren nicht erkannt werden.

Mit welchem der 3 Tests in Zukunft die sichersten Ergebnisse zu erzielen sind, ist derzeit nicht zu sagen, da noch keine großen Vergleichsstudien vorliegen.

**Welchen Frauen sollen diese Tests angeboten werden?**

Bisher wurden Daten zur Sensitivität und Spezifität der neuen Tests nur bei Schwangeren mit erhöhtem Risiko für Chromosomenveränderungen (Alter, auffällige Risikomarker) gewonnen. Diese können nur mit Einschränkungen auf alle Schwangeren übertragen werden, daher ist nicht klar, ob die bisher ermittelten Sicherheiten auch in einem Nicht-Risikokollektiv erreicht werden. Auf Grund statistischer Wahrscheinlichkeiten steigt bei geringem Risiko für eine Chromosomenauffälligkeit die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse. Daher empfehlen

ExpertInnenkommissionen und Fachgesellschaften, den Test derzeit bevorzugt Frauen mit einem erhöhten Risiko für Chromosomenstörungen anzubieten (Scharf 2013, ACOG 2012). >>

### Zum Risikokollektiv gehören entsprechend den Empfehlungen:

- Frauen über 35 Jahren (derzeit 23 Prozent aller Schwangeren in Deutschland)
- Frauen, bei denen das ETS ein erhöhtes Risiko ergab
- Vorangegangene Schwangerschaft mit einem Kind mit Trisomie
- Erbliche Disposition, „Softmarker“ oder andere Auffälligkeiten im Ultraschall

Zu der Frage, ob der Test primär oder erst nach einem vorgeschalteten ETS (mit auffälligem Ergebnis) angeboten werden soll, gibt es widersprüchliche Empfehlungen. Wird der Test jedoch als alleinige Diagnostik angeboten, so sollte nach Expertenmeinung zuvor ein Ultraschall durchgeführt werden, um Fehlbildungen, die mit diesen

Tests nicht festgestellt werden können, nicht zu übersehen.

Für Frauen, die das Fehlgeburtenrisiko invasiver Tests auf keinen Fall eingehen wollen, bieten die risikolosen neuen Tests eine Möglichkeit, im Vergleich zu bisherigen Screeningtests eine zuverlässigere Aussage über das Vorliegen bestimmter Chromosomenauffälligkeiten zu erhalten. Obwohl betont wird, dass die Aussagekraft der Tests bei Frauen mit geringem Risiko sinkt, räumen Spezialisten ein, dass der Test Frauen mit großer Angst vor kindlichen Chromosomenauffälligkeiten auch bei geringem Risiko nicht vorenthalten werden kann. Es wird jedoch betont, dass die Verfahren nicht als generelle Screeningtests angeboten werden sollten. Der Panorama Test® kann nicht angewandt werden bei Blutsverwandtschaft der Eltern, nach einer Kno-

### In Deutschland verfügbare Tests

Name	PraenaTest® PraenaTest Express®	Panorama Test®	HarmonyTest®
<b>Anbieter</b>	LifeCodexx (D) in Kooperation mit Sequenom Inc (USA)	Natera Inc (USA) in Kooperation mit Laborkonzern Amedes (D)	Ariosa Diagnostics Inc (USA) in Kooperation mit Labor Enders (D)
<b>Verfügbar seit</b>	Sommer 2012 Expressversion seit Oktober 2013	2013	2013
<b>Angewendetes Verfahren</b>	Whole Genom Sequencing	Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)	Chromosome – Selective Sequencing
<b>Untersuchung möglich ab (Zeitpunkt in SSW)*</b>	9+0 SSW bis 32+1 SSW	9+0 SSW	10+0 SSW
<b>Ort der Analyse</b>	D	USA**	USA**
<b>Untersuchung</b>	Trisomie 13, 18, 21	Trisomie 13, 18, 21, XO (Turner-Syndrom), optional auf Triploidie	Trisomie 13, 18, 21, optional Chromosom X und Y
<b>Zeit bis zum Ergebnis</b>	10 Werktage bzw. 2 Wochen Expressversion: max. 6 Werktage bzw. eine Woche	15 Werktage	10 Tage
<b>Kosten</b>	ca. 825 Euro Expressversion: 925 Euro	ca. 595 Euro Bei optionalem Test auf Triploidie ca. 635 Euro	ca. 485 Euro Bei optionalem Test X und Y ca. 495 Euro

\* SSW= Schwangerschaftswoche; \*\* Versand über deutschen Kooperationspartner

chenmarkstransplantation bei der Mutter sowie bei Eizellspende und Leihmutterschaft, da er mit dem mütterlichen Referenzgenom arbeitet. Er ist außerdem derzeit noch nicht für Zwillinge zugelassen.

Der Harmony Test® kann laut Hersteller zwar bei Zwillingsschwangerschaften eingesetzt werden, es ist jedoch mit eingeschränkten Ergebnissen zu rechnen. Der PraenaTest® ist seit Anfang 2014 für Zwillinge zugelassen. Bei höhergradigen Mehrlingschwangerschaften ist keiner der derzeit auf dem Markt befindlichen Tests anwendbar. Daher sollte vor der Durchführung der NIPTs ein früher Ultraschall erfolgen, um Mehrlingschwangerschaften oder sog. Vanishing Twins (eine ursprüngliche Zwillingsschwangerschaft bei der eine der Embryonalanlagen sich nicht weiter entwickelt hat) auszuschließen. Bei diesen Schwangerschaften kann die Anzahl der Chromosomenstücke im mütterlichen Blut erhöht und das Testergebnis verfälscht sein. Weisen im Ultraschall festgestellte Fehlbildungen deutlich auf eine Chromosomenauffälligkeit hin, sollte beim Wunsch der Schwangeren nach weiterer Abklärung direkt ein invasives Verfahren (CVS, AC) gewählt werden. Ein Zwischenschalten des Bluttests verzögert die endgültige Diagnose um 2 Wochen. Außerdem kann mit den invasiven Verfahren ein breiteres Spektrum an genetischen Auffälligkeiten diagnostiziert werden.

### Wichtige Aspekte der Beratung

- Jede Frau hat ein Recht auf „nicht Wissen“, das bedeutet sie kann alle Tests ablehnen.
- Alle Frauen, die in Deutschland einen Bluttest auf kindliche Chromosomenstörungen durchführen lassen wollen, müssen entsprechend dem Gendiagnostikgesetz von einer ÄrztIn (meistens PränataldiagnostikerIn, HumangenetikerIn oder FrauenärztIn) mit einer Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung ausführlich informiert und beraten werden.
- In der Beratung sollten deutlich gemacht werden, welche Chromosomenauffälligkeiten durch den jeweiligen Test mit welcher Sicherheit festgestellt werden können sowie die Grenzen der

Aussagekraft der Tests. Die Bedeutung der Bestätigung eines positiven Testergebnisses durch eine invasive Diagnostik sollte betont und die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse in Zahlen verdeutlicht werden. Bei einem negativen Testergebnis kann nach Meinung von ExpertInnen auf weitere Untersuchungen verzichtet werden.

- Die Frauen sollten auch darüber informiert werden, dass bei 3 bis 4 Prozent der Proben auf Grund mangelnder Anzahl von fetalen DNA Bruchstücken oder mangelnder Qualität der untersuchten Chromosomenfragmente kein Ergebnis erzielt werden kann bzw. eine erneute Blutentnahme erfolgen muss.
- Mit den Tests ist auch die Geschlechtsbestimmung des Kindes möglich. Das deutsche Gesetz sieht vor, dass eine Befundmitteilung erst nach Ablauf der 14. SSW nach Menstruation erfolgen darf, um eine Geschlechtsauswahl mittels Schwangerschaftsabbruch nach Beratungsregel zu verhindern.
- Die Tests kosten derzeit zwischen 485 und 1150 Euro. Die Kosten müssen die Schwangeren selbst tragen. Nach individueller Einzelfallentscheidung übernehmen jedoch immer mehr private und zunehmend auch gesetzliche Krankenkassen die Kosten.

### Vor- und Nachteile für die schwangeren Frauen

Bislang hatten Frauen, die eine Chromosomenauffälligkeit bei ihrem ungeborenen Kind ausschließen wollten, zwei Möglichkeiten, einen invasiven Test (CVS oder AC) mit sicherem Ergebnis, aber dem Risiko einer Fehlgeburt, oder das ETS mit einer unsicheren Aussage, jedoch ohne Risiko. Mit dem neuen Verfahren der NIPT können durch eine risikolose Blutentnahme die 3 häufigsten fetalen Chromosomenauffälligkeiten relativ sicher festgestellt oder ausgeschlossen werden.

Der Test ist schon früh, bereits ab der 10. Schwangerschaftswoche durchführbar. So können Frauen durch ein unauffälliges Testergebnis bereits früh in der Schwangerschaft entlastet werden. Liegt ein >>

auffälliger Befund vor, so kann die Auseinandersetzung mit der diagnostizierten Erkrankung und die Entscheidung zur weiteren Abklärung ebenfalls früh beginnen. Das eröffnet einerseits die Möglichkeit, ohne Zeitnot alle zusätzlichen hilfreichen Beratungsgespräche, zum Beispiel mit einem Kinderarzt oder mit Behindertenverbänden, sowie Austausch mit betroffenen Eltern oder psychosoziale Beratung in Anspruch zu nehmen. Andererseits können schwangere Frauen und Paaren im Falle einer Entscheidung zum Schwangerschaftsabbruch noch die Methode wählen, denn bis zur 14. SSW ist in den meisten Kliniken noch eine Vakuumaspiration möglich. Eine Geburtseinleitung in einer späten Schwangerschaftswoche wird von den Betroffenen häufig als psychisch sehr belastend empfunden.

Allerdings birgt das frühe Testergebnis auch das Risiko eines vorschnellen Abbruchs nach der Beratungsregelung, ohne dass die Frau das Ergebnis durch eine invasive Diagnostik bestätigen lässt. Daher muss großer Wert auf die Qualität der vorangehenden Beratung und der Befundmitteilung gelegt werden.

Auch könnte der gesellschaftliche Druck auf schwangere Frauen, pränatale Diagnostik und bei positivem Befund einen Schwangerschaftsabbruch durchführen zu lassen durch den risikolosen und sicheren Test noch mehr wachsen. Derzeit sind die Kosten jedoch noch so hoch, dass nur gut verdienende Frauen bzw. Paare sich diese Tests leisten können. Eine Übernahme durch die Krankenkasse, wie auch bei der invasiven Diagnostik wäre wünschenswert und sozial gerecht.

### **Gewährleistung der Sicherheit bei Tests im Ausland**

Von allen auf dem Markt befindlichen Anbietern für NIPT hat nur das Labor der Firma Life Codex seinen Standort in Deutschland. Somit ist der PraenaTest® CE zertifiziert und die Untersuchung unterliegt dem Gendiagnostikgesetz mit der Folge, dass „die Eignung und Zuverlässigkeit der Analyse-methode“ geprüft werden muss. Ebenso gelten

für die Verwendung der Proben und die Aufbewahrung der Daten deutsche Standards.

Die Tests, deren Analyse in Laboren der USA erfolgt, unterliegen diesen Bestimmungen nicht. Zwar fordern alle vom Einsender eine Beratung der Schwangeren nach dem Gendiagnostikgesetz, aber die in den USA geleistete Laborarbeit unterliegt nicht diesem Gesetz. Über die Datensicherheit beim Transport in die USA, bei der Datenspeicherung und Aufbewahrung der Proben dort kann keine Aussage getroffen werden. Die Weiterverwendung der eingesandten Proben und Speicherung der gewonnenen Daten muss von der Patientin durch Unterschrift genehmigt oder ausdrücklich widerrufen werden! Es gibt Testanbieter mit Firmensitz in den USA oder im asiatischen Raum, die nicht direkt für den deutschen Markt angeboten werden. Die meisten sind global online vertreten. Testanforderungen über das Internet sind unter Umgehung des deutschen Rechts insbesondere in Zukunft denkbar.

### **Beratung zu NIPT in der Praxis**

Nach Erfahrung von pro familia BeraterInnen werden derzeit die nicht invasiven Bluttests in den gynäkologischen Praxen nur zögerlich angeboten. Die Erfahrungen mit den neuen Testverfahren sind gering, die Beratung zum Gendiagnostikgesetz aufwendig und die Abdeckung von Risiken für den Frauenarzt durch die Berufshaftpflicht unklar. In pränataldiagnostischen Schwerpunktpraxen oder Kliniken werden die Tests meist bei Auffälligkeiten im Ultraschall, familiärem Risiko oder nach einem auffälligen ETS angeboten. Zunehmend kommen aber auch Schwangere in die Praxen mit dem gezielten Wunsch nach Durchführung eines Bluttests.

Ein Großteil der PränatalmedizinerInnen überweist Patientinnen vor dem Test zur Beratung an kooperierende HumangenetikerInnen. Ein Hinweis auf psychosoziale Beratung erfolgt in den meisten Fällen erst nach einem auffälligen Befund. In Beratungsstellen mit pränataldiagnostischem



Schwerpunkt oder solchen, die mit Pränatalzentren kooperieren, finden noch am ehesten Gespräche vor in Inanspruchnahme eines NIPT statt, insbesondere wenn Frauen unentschlossen sind. Die meisten betreuenden ÄrztInnen berichten jedoch, dass die Frauen diese Beratung nicht wünschen. Ein Grund dafür ist möglicherweise, dass die neuen Tests sehr früh in der Schwangerschaft angeboten werden können. Zu diesem Zeitpunkt haben viele Frauen gerade erst erfahren, dass sie schwanger sind. Die Beratung und die Auseinandersetzung über das Für und Wider eines Bluttests mit den Konsequenzen, die ein negatives Ergebnis hat, widerspricht dem berechtigten Wunsch der Schwangeren, einfach nur „in guter Hoffnung“ zu sein. Dass ihr Wunschkind eine Fehlbildung hat, ziehen die meisten zu diesem Zeitpunkt gar nicht in Erwägung. Sie möchten mit der Durchführung des Tests einfach nur Sicherheit bekommen.

Dennoch wäre für viele Frauen und Paare vor einem NIPT unterstützende Beratung ohne moralischen Druck hilfreich. Dabei könnten sie Fragen klären wie zum Beispiel: Was bedeutet die Untersuchung für mich? Will oder brauche ich diese Information über mein ungeborenes Kind? Was erfahre ich durch die Tests und was nicht? Welche Konsequenzen hätte ein auffälliges Ergebnis? Vermutlich wird diese Beratung immer wichtiger und komplexer, denn es wird nicht bei der Testung der drei häufigsten Chromosomenstörungen bleiben.

### Was bringt die Zukunft?

Die Testung freier fetaler DNA aus dem Plasma der Mutter birgt ein bisher ungeahntes Potential zur Erkennung vielfältiger kindlicher genetischer Erkrankungen. Gleichzeitig werden die Kosten immer geringer und der Zeitraum bis zum Vorliegen der Ergebnisse immer kürzer. Der Nachweis von genetisch bedingten Erkrankungen wie zum Beispiel der Bluterkrankungen  $\beta$ -Thalassämie und Sichelzellanämie beim Ungeborenen durch NIPT wurde in Studien bereits gezeigt. Es wurde angekündigt, dass in Kürze Mikrodeletionen (Stückverluste von Chromosomen, die mit zum Teil schweren

Beeinträchtigungen für das Kind einhergehen) mit diesen Tests nachgewiesen werden können. Technisch ist schon jetzt eine Sequenzierung des gesamten fetalen Genoms in der 20. Schwangerschaftswoche gelungen (Lo 2010). Es ist denkbar, dass wir schon bald Informationen über weitere Erkrankungsrisiken im späteren Leben des ungeborenen Kindes wie zum Beispiel Diabetes, Alzheimer oder Brustkrebs bekommen. Bei dieser Entwicklung stellen sich dringliche Fragen: Was sollen wir mit diesen Informationen anfangen? Was dürfen und wollen wir von unserem Kind wissen, noch bevor es geboren wurde? Zwar müssen in Deutschland die diagnostischen Möglichkeiten sowie die Qualität der angebotenen Tests auf der Basis des Genodiagnostikgesetzes geprüft werden. Ob das Gesetz aber dem wachsenden gesellschaftlichen Druck entgegensteht, ein gesundes Kind zu bekommen, ist fraglich. Für pro familia BeraterInnen zeigt sich in der Beratung zur Pränataldiagnostik schon jetzt, dass eine informierte selbstbestimmte Entscheidung für Frauen immer schwieriger wird. Die Test-Anbieter haben wirtschaftliche Interessen und locken im Internet mit vielen Versprechungen. Geschickt sprechen sie das Bedürfnis nach Sicherheit an, das jede Schwangeren hat. Pränatale Diagnostik gilt heute als Routine, sie abzulehnen oft unter Schwangeren als fahrlässig. Entscheidet eine Frau sich nach auffälliger Diagnostik jedoch gegen das Kind, so spürt sie schnell, dass auch dieser Weg gesellschaftlich nicht gewünscht ist. Die Entscheidung Schwangerer wird von gesellschaftlichem Druck beeinflusst. Eine Gesellschaft, in der Menschen mit Einschränkungen selbstverständlich und gewünscht sind und gleichzeitig respektiert wird, dass sich werdende Eltern nach einer auffälligen Diagnose für einen Schwangerschaftsabbruch entscheiden, ist Voraussetzung für eine selbstbestimmte Entscheidung.

Aber der Umgang mit den neuen Möglichkeiten der NIPT erfordert auch eine ethische Debatte darüber, wie viel genetische Information wir von unserem ungeborenen Kind haben wollen oder dürfen. Die Frage stellt sich, wie mit den gesammelten >>

Informationen umgegangen werden soll? Wir dürfen nicht abwarten, was medizinisch machbar sein wird, sondern müssen schon jetzt darüber nachdenken, welche Konsequenzen kommende Entwicklungen für unsere Gesellschaft haben werden. Jede Schwangere wird sich weiterhin „ein gesundes Kind“ wünschen. Was dieser Satz aber in Zukunft bedeuten wird und welche gesellschaftlichen Veränderungen das mit sich bringt, müssen Politik, Interessensverbände, Fachgesellschaften und nicht zuletzt pro familia immer wieder öffentlich diskutieren. ■

**Dr. Angelika Dohr, Frauenärztin/ärztliche Psychotherapeutin (SG), Dr. Vera Bramkamp, Frauenärztin mit Weiterbildung zu PND Beratung (EZI Berlin). Beide arbeiten bei pro familia Münster und in dem Kooperationsprojekt „Begleitende psychosoziale Beratung zur Pränataldiagnostik“ mit dem Zentrum für pränatale Medizin der Universitätsfrauenklinik Münster zusammen. Die Autorinnen danken Herrn Dr. med. Markus Weber für die fachliche Unterstützung.**

1 In der Pränataldiagnostik werden diagnostische und Tests zur Risikobewertung unterschieden. Tests zur Risikobewertung machen keine endgültige Aussage, ob eine (bestimmte) Chromosomen auffälligkeit oder Fehlbildung vorliegt, dazu müssen weitergehende – diagnostische – Untersuchungsverfahren wie die Fruchtwasseruntersuchung oder Chorionzottenbiopsie abgeschlossen werden. Bei diesen diagnostischen Tests ist zu bedenken, dass sie zwar zuverlässige Auskunft über die Beschaffenheit der Chromosomen oder Gene des Feten geben. Daraus ist jedoch nur mit Einschränkungen abzuleiten, wie das betroffene Kind sich entwickeln wird. Gelegentlich werden genetische Auffälligkeiten festgestellt, bei denen keinerlei Aussage dazu möglich ist, ob überhaupt und welche Auswirkungen diese auf die Entwicklung des Kindes haben.

2 Bei der Amniozentese wird durch die Bauchdecke der Schwangeren etwas Fruchtwasser entnommen. Die Probe enthält kindliche Zellen, deren Chromosomen untersucht werden können.

3 Bei der Chorionzottenbiopsie wird durch die Scheide oder über die Bauchdecke der Schwangeren Gewebe aus dem frühen Mutterkuchen entnommen. Die Zellen können auf Chromosomenauffälligkeiten untersucht werden.

4 Als invasive Methoden der Pränataldiagnostik werden die Fruchtwaspunktion, die Chorionzottenbiopsie sowie die Entnahme von Nabelschnurblut des Feten bezeichnet. Nicht invasive Methoden sind Ultraschall und eine Blutentnahme bei der Schwangeren. Weitere Informationen dazu auf der Internetseite des National Human Genome Research Institute des US-Amerikanischen National Institute of Health. [www.genome.gov/10001772](http://www.genome.gov/10001772)

5 Weitere Informationen dazu auf der Internetseite des National Human Genome Research Institute des US-Amerikanischen National Institute of Health. [www.genome.gov/10001772](http://www.genome.gov/10001772)

6 Die Sensitivität zeigt an, wie viele der betroffenen Personen von einem Test identifiziert werden. Die Spezifität ist ein Maß dafür,

wie gut nicht betroffene Personen als solche von einem Test erkannt werden.

7 Als Softmarker werden bestimmte bei der Ultraschalluntersuchung erhobene Befunde bezeichnet, die an sich harmlos, aber mit einem höheren Risiko für genetische Auffälligkeiten verbunden sind (zum Beispiel ein kleines Nasenbein oder ein erweitertes fetales Nierenbecken).

## Literatur

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Committee of Genetics and the Society for Maternal-Fetal Medicine Publication Committee. Non invasive prenatal testing for fetal aneuploidy. Committee Opinion Number 545, Dec 2012

Eiben B, Hall M, et al.: Ein neuer nicht invasiver Pränataltest. *Frauenarzt* 2013; 54: 768-770

Lo YMD, Corbetta N et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; 350: 485-7.

Lo YMD, Chan, KCA, et al. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med* 2010; 2:61ra91

Nicolaides KH, Wright D, et al: First trimester contingent screening for trisomie 21 by biomarkers and maternal blood all-free DNA testing 2013 *Ultrasound Obstet Gynecol*; 42: 41-50.

Scharf A, Stumm M. Molekulargenetische nicht invasive Pränataldiagnostik – Tests. *Frauenarzt* 2013; 54: 1082-1086

Wang E, Batey A, et al. Gestational age and maternal weight effects on cell-free DNA in maternal Plasma. *Prenatal Diagnosis* 2013; 33: 662-666

Zimmermann V, Hill M, et al. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci. *Prenat Diagn* 2012; 32: 1233-1241

## AKTUELLE INFORMATION

# Wird EllaOne® Standardpräparat?

Helga Seyler

Die seit Ende 2009 zugelassene Pille danach, EllaOne® wird vom Hersteller mit Unterstützung von ExpertInnengremien aus der Gynäkologie als Präparat der ersten Wahl zur postkoitalen Verhütung aufgebaut. In einer vielfach veröffentlichten gemeinsamen Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin und des Berufsverbands der Frauenärzte (zum Beispiel Rabe 2013) wird EllaOne® als Standardpräparat bezeichnet, das primär ver-



ordnet werden soll. Auch in der Argumentation gegen die Entlassung der Postkoitalpille auf Basis von LNG aus der Rezeptpflicht wird in Stellungnahmen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe argumentiert, die Verordnung von EllaOne® sei wegen der gesicherten höheren Wirksamkeit als Standard anzusehen. Besondere Verunsicherung schafft die Erörterung potentieller Haftungsrisiken für ÄrztInnen, wenn sie Postkoitalpillen mit LNG verordnen ohne über die geringere Wirksamkeit aufzuklären. Als Beleg für die Überlegenheit von UPA werden neue Veröffentlichungen angeführt. Es handelt sich dabei jedoch nicht um neue Untersuchungen, sondern um weitere Auswertungen von Daten aus bereits bekannten und veröffentlichten Studien.

### Auswirkungen auf den Eisprung

So wurde im letzten Jahr eine Studie zur Wirkung von UPA und LNG bei Anwendung kurz vor dem Eisprung veröffentlicht, in der Daten aus drei früheren Studien gemeinsam ausgewertet wurden (Brache 2013). Diese Auswertung belegt die Überlegenheit von UPA zur Verschiebung des Eisprungs bei Gabe nach Beginn des LH-Anstiegs (etwa 2 Tage vor dem erwarteten Eisprung). Die in der Fachpresse zitierte Wirkungslosigkeit von LNG kurz vor dem Eisprung lässt sich jedoch aus der Veröffentlichung nicht so klar ableiten. Der Datenvergleich muss ohnehin mit Vorsicht interpretiert werden, da in den zugrundeliegenden Studien die beiden Wirkstoffe nicht direkt miteinander, sondern jeweils mit Placebo verglichen wurden.

Insgesamt wurden Daten von 48 Zyklen mit LNG, 34 Zyklen mit UPA und 50 Zyklen mit Placebo ausgewertet. Außerdem wurden Daten für ein nicht zugelassenes Behandlungsschema mit kombinierter Gabe von LNG und Meloxicam, einem Cox-2-Inhibitor, aufgeführt. Die Präparate wurden bei einer Größe des Leitfollikels von mindestens 18 mm verabreicht. Mittels Ultraschall und Hormonbestimmungen von LH und Progesteron wurde der weitere Zyklusverlauf beobachtet. Bei Auswertung aller Zyklen fand der Eisprung nach der Gabe von

UPA bei knapp 60 Prozent (20 von 34) der Zyklen frühestens 5 Tage später statt. Mit LNG war das nur bei 15 Prozent (7 von 48) der Zyklen der Fall, mit Placebo wurde der Eisprung bei 4 Prozent der Zyklen mehr als 5 Tage verspätet beobachtet. In den Placebo-Zyklen wurde der Eisprung im Mittel 2 Tage nach der Anwendung beobachtet, in den Zyklen mit UPA im Mittel 6 Tage später. Das entspricht einer Verschiebung des Eisprungs um 4 Tage.

Wegen der kleinen Zahl der Zyklen war der Unterschied zwischen LNG und Placebo statistisch nicht signifikant. Allerdings wurde das Medikament in der LNG-Gruppe im Mittel zu einem späteren Zeitpunkt im Zyklus verabreicht als in der Gruppe mit UPA: bei etwa der Hälfte der Anwendungen von LNG war der LH-Gipfel bereits erreicht, in der UPA-Gruppe war dies nur bei einem Drittel der Fall.

Daher ist die getrennte Auswertung mit Anwendung von LNG und UPA vor dem LH-Gipfel wichtig. Diese muss aber wegen der noch geringeren Zahl von Zyklen ebenfalls mit Vorsicht interpretiert werden. Bei der Gabe vor dem LH-Gipfel wurde der Eisprung mit UPA bei 86 Prozent (19 von 22 Zyklen) frühestens 5 Tage nach der Einnahme beobachtet, mit LNG in 20 Prozent (5 von 26) der Zyklen, mit Placebo bei einem von 26 Zyklen. Wenn der LH-Anstieg bereits begonnen hatte, der Gipfel aber noch nicht erreicht war, fand der Eisprung mit UPA bei 11 von 14 Zyklen und mit LNG bei 2 von 14 Zyklen mehr als 5 Tage nach der Einnahme statt. Bei Anwendung am Tag des LH-Gipfels hatte weder UPA noch LNG einen Einfluss auf den Eisprung. Auch im weiteren Zyklusverlauf unterschieden sich die beiden Substanzen in ihren Auswirkungen. Nach der Anwendung von UPA kam es in der Hälfte der Zyklen nach wenigen Tagen zu einem LH-Gipfel sowie durchschnittlich 6 bis 7 Tage später zu einem verspäteten Eisprung. Mit LNG kam es in der Regel zu keinem LH-Gipfel, selbst wenn der Eisprung stattfand. Wenn durch LNG der Eisprung zunächst verhindert werden konnte, blieb er oft im weiteren Zyklus vollständig aus. Neben einem abgeflachten LH-Gipfel fanden sich (auch nach einem >>

Eisprung) im weiteren Zyklusverlauf niedrigere Progesteronwerte und Hinweise auf verkürzte Gelbkörperphase im Vergleich zu Zyklen mit Placebo oder UPA. Diese Auswirkungen von LNG auf den weiteren Zyklus könnten von Bedeutung sein, wenn es zu weiteren ungeschützten Sexualkontakten kommt. Das geschieht nicht selten und ist ein häufiger Grund für das Versagen der Notfallkontrazeption (Glasier 2011). Es gibt aber keine Daten dazu, ob LNG in diesen Fällen besser schützt als UPA. Zwei frühere Studien (Noé 2010, Novikova 2007) fanden ebenfalls Hinweise auf eine Wirkung von LNG, auch wenn der Eisprung nicht verhindert werden konnte, da die Rate an Schwangerschaften in diesen Fällen geringer als zu erwarten war (siehe auch FPR Nr. 3 2010 S. 14 bis 16).

### Wirkungsverlust bei Übergewicht?

Ein weiteres Argument für die Empfehlung, im Regelfall EllaOne® zu verordnen, ist der Hinweis, dass die Wirksamkeit von LNG bei höherem Körpergewicht deutlich geringer oder sogar aufgehoben ist. Als Beleg dient eine gesonderte Auswertung von Daten aus den Zulassungsstudien für EllaOne®, in der die Versagerrate bei unterschiedlichem Körpergewicht betrachtet wurde (Glasier 2011). Den folgenden Ergebnissen soll vorausgestellt werden, dass die AutorInnen der Studie deutlich auf die kleinen Fallzahlen hinweisen, auf denen die Daten beruhen und daher nur Hinweise auf einen Zusammenhang geben, jedoch keine endgültigen Schlüsse zulassen. Außerdem wurden die zugrundeliegenden Daten nicht zu diesem Zweck erhoben, daher besteht ein Risiko der Verfälschung der Ergebnisse. Trotzdem werden diese Ergebnisse in vielen Veröffentlichungen der Fachpresse als gesichert dargestellt.

Die Untersuchung zeigt sowohl für UPA als auch für LNG eine abnehmende Wirksamkeit bei zunehmendem Körpergewicht. Im Vergleich zu Frauen mit einem BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> lag die Versagerrate bei einem BMI von 25 bis 30 kg/m<sup>2</sup> um den Faktor 1,5 höher, bei einem BMI von > 30 kg/m<sup>2</sup> um den Faktor 2,6. Der Wirkungsverlust war jedoch bei LNG ausgeprägter

als bei UPA. Mit UPA fand sich bei mäßigem Übergewicht (BMI 25 bis 30 kg/m<sup>2</sup>) kein Wirkungsverlust, während sich die Versagerrate mit LNG in dieser Gruppe verdoppelte. Bei einem BMI von > 30 kg/m<sup>2</sup> vervierfachte sich die Versagerrate mit LNG, während sie mit UPA in dieser Gruppe doppelt so hoch wie bei normalgewichtigen Frauen lag. Die Auswertung enthält jedoch überraschende Daten in Bezug auf normalgewichtige Frauen (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>): in dieser Gruppe fand sich nämlich keinen Unterschied der Effektivität zwischen UPA und LNG. Dieses Ergebnis wird jedoch lediglich in einer Tabelle aufgeführt, es wird weder von der Autorin der Studie diskutiert noch in den Fachmedien aufgegriffen.

Bei der europäischen Arzneimittelbehörde EMA wurde inzwischen auf Anfrage der Schwedischen Zulassungsbehörde ein Verfahren eingeleitet, um die Wirksamkeit von Präparaten zur postkoitalen Verhütung mit LNG und UPA bei Frauen mit erhöhtem BMI bzw. mit Übergewicht zu untersuchen (EMA 2014). Die Firma HRA Pharma, die Präparate mit beiden Substanzen vermarktet, hatte bereits Ende 2013 in einem an ÄrztInnen und ApothekerInnen in Österreich und der Schweiz verschickten Schreiben über eine geringere Wirksamkeit insbesondere von LNG bei Frauen mit Übergewicht informiert und eine Änderung der Fachinformation für Norlevo® (unter diesem Namen ist LNG dort auf dem Markt) angekündigt. Sie soll um die Information ergänzt werden, dass in Studien die Effektivität von LNG bei Frauen mit einem Gewicht von mehr als 75 kg reduziert war und LNG bei einem Gewicht von mehr als 80 kg nicht mehr wirksam war. Ein weiterer Hersteller von Notfallkontrazeptiva mit LNG, Gedeon Richter, wies dagegen darauf hin, dass in großen, unter Aufsicht der WHO durchgeführten Zulassungsstudien für LNG die Wirksamkeit unabhängig vom Körpergewicht überzeugend belegt sei (Gedeon Richter, Pressemitteilung 29.11.2013). Gedeon Richter sieht daher für sein Präparat Postinor® keinen Anlass für eine Ergänzung der Fachinformation. Die Veröffentlichung, auf die die Presseerklärung verweist (Von Hertzen 2002), enthält allerdings keine Informationen zur Wirksamkeit

von LNG in Bezug auf das Körpergewicht. Aus der Pressemitteilung der EMA zur geplanten Verfahren der Überprüfung der beiden Substanzen wird nicht deutlich, ob sich dieses auf die vorhandenen Daten beschränkt oder ob weitere Daten ausgewertet werden sollen (EMA 24.1.2014). Auch die WHO und die US-Arzneimittelbehörde FDA haben angekündigt, die Wirksamkeit von Notfallkontrazeptiva bei Frauen mit Übergewicht zu überprüfen (persönliche Information, Reuters Health Information 2013).

### Fazit: Überlegenheit von UPA nicht gesichert

Die zahlreichen Auswertungen zur Effektivität von UPA im Vergleich zu LNG unter verschiedenen Aspekten beruhen alle auf der gleichen, relativ kleinen Datenbasis. Die gefundenen Unterschiede sollten daher weiterhin mit Vorsicht interpretiert werden (siehe auch FPR Nr.3 / 4 2012 S. 14 bis 16). Auch die Redaktion des Arzneitelegramms sieht die Überlegenheit von UPA innerhalb von 72 Stunden nach einem ungeschützten Koitus als nicht belegt an und empfiehlt für diesen Zeitraum die Verordnung von LNG (a-t 2013). ■

### Literatur

Arznei-Telegramm. Notfallkontrazeption. Levonorgestrel (Pidana®) statt Ulipristalacetat (EllaOne®) verordnen unethisch? a-t 2013; 44: 21-22.

Brache V, Cocho L, et al. Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel – analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. *Contraception* 2013; 88: 611-18

European Medicines Agency. Review of emergency contraceptives started. Press release 24 January 2014.

Glazier A, Cameron S, et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception* 2011; 84: 363-367.

Gedeon Richter. Levonorgestrel containing emergency contraception products are effective in overweight and obese women as well, assures Gedeon Richter. November 29, 2013 [www.richter.hu/EN/Pages/pr131129.aspx](http://www.richter.hu/EN/Pages/pr131129.aspx)

Noé G, Croxatto H, et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2010; 81: 414-20.

Novikova N, Weisberg E, et al. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation – a pilot study. *Contraception* 2007; 75: 112-8.

Reuters Health Information. FDA reviewing if weight affects 'morning after' pill. November 26, 2013. [www.medscape.com/viewarticle/815017](http://www.medscape.com/viewarticle/815017)

Von Hertzen H, Piaggio G, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: A WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1803-10.

### AKTUELLE INFORMATION

## Neue Hormonspirale nun auf dem Markt

Helga Seyler

Nach jahrelangen Ankündigungen ist die neue Hormonspirale Jaydess® nun in Deutschland erhältlich. Ausführliche Informationen über den Stand des Wissen finden sich bereits im FPR Nr. 2, 2013 Seiten 7 bis 9. Weitere Daten wurden seitdem nicht veröffentlicht.

Die neue Spirale ist etwas kleiner als das bisher erhältliche System Mirena® und der Einführstab hat einen geringeren Durchmesser. Zur sonografischen Unterscheidung von Mirena® hat Jaydess® unterhalb der Seitenarme einen im Ultraschall gut sichtbaren Silberring. Das neue IUS setzt mit durchschnittlich 6 µg pro Tag weniger LNG frei und die Liegedauer beträgt drei Jahre. Es kostet ca. 175 Euro.

### Einlage

Die Einlage des neuen Systems scheint durch den dünneren Einführstab etwas leichter zu sein im Vergleich zu Mirena®. Sie wurde von den ÄrztInnen bei 93 Prozent der Frauen mit Geburten und 84 Prozent ohne Geburten als einfach bewertet. Etwa die Hälfte der Frauen ohne Geburten gaben dabei mäßige, 15 Prozent starke Schmerzen an, ein Drittel empfand keine Schmerzen.

### Verhütungssicherheit

In der Fachinformation wird ein Pearl-Index von 0,41 im ersten Jahr der Anwendung und 0,9 nach drei Jahren angegeben, die mittlere Versagerrate pro Jahr mit 0,33. Ein direkter Vergleich mit der Sicherheit von Mirena® ist nicht möglich, da die einzige Vergleichsstudie zu wenige Probandinnen hatte, um kleine Unterschiede zu ermitteln. In der Fachinformation für Mirena® wird



ein PI von 0,2 pro Jahr angegeben sowie 0,7 nach fünf Jahren.

Wichtig ist, dass die Hälfte der mit Jaydess® entstandenen Schwangerschaften extrauterin eingenistet war (EUG). Insgesamt lag die Rate mit 0,1 Prozent etwas niedriger im Vergleich zu Frauen ohne Verhütung. In der Fachinformation wird jedoch Wert darauf gelegt, dass das Risiko von EUG bei bestehenden Risikofaktoren (zum Beispiel EUG oder Eileiteroperation in der Vorgeschichte) bedacht und die Anwenderinnen über Anzeichen (Unterbauchschmerzen und veränderte Blutungen) sowie möglichen Folgen einer EUG aufgeklärt werden sollen.

### Blutungsveränderungen

In den ersten Monaten treten wie bei Mirena® häufige Zwischenblutungen auf, die aber bei zunehmender Liegedauer immer seltener werden. Die Regelblutung wird deutlich schwächer, sie blieb im dritten Anwendungsjahr bei 11 Prozent der Frauen vollständig aus, im Vergleich zu 25 Prozent mit Mirena®. Vier Prozent der Frauen hatten auch im dritten Jahr noch häufige oder verlängerte Blutungen, fünf Prozent ließen das System wegen inakzeptabler Blutungen vorzeitig entfernen.

Eine Schwangerschaft sollte laut Fachinformation ausgeschlossen werden, wenn nach zunächst regelmäßigen Blutungen die Blutung für mehr als sechs Wochen ausbleibt. Bei fortbestehender Amenorrhoe ist kein weiterer Schwangerschaftstest erforderlich.

### Nebenwirkungen

Wegen hormonbedingter Nebenwirkungen wie Akne oder Kopfschmerzen ließen drei Prozent der Frauen das IUS vorzeitig entfernen, sechs Prozent wegen Schmerzen. Bei gut drei Prozent wurde das IUS ausgestoßen, das Risiko war bei Frauen mit Geburten höher als bei Frauen ohne Geburten.

Infektionen im kleinen Becken traten in den Zulassungsstudien bei 0,4 Prozent der Frauen auf, die meisten davon im ersten Monat nach der Einlage. Ovarialzysten traten seltener auf als mit Mirena® (bei 13 Prozent der Frauen im Vergleich zu 22 Prozent).

### Eignung für Jugendliche

Jaydess® wird als besonders geeignet für junge Frauen und Frauen ohne Geburten beworben. Allerdings enthält die Fachinformation – wie auch bei Mirena® – den Hinweis, dass Jaydess® wegen begrenzter klinischer Erfahrungen nicht die erste Wahl zur Kontrazeption bei Frauen ohne Geburten ist. Zwar hatten in den Zulassungsstudien 38 Prozent der Teilnehmerinnen keine Geburten und knapp 40 Prozent waren unter 25 Jahre alt, die Daten scheinen jedoch für die EMA in Bezug auf die Versagerrate und das Risiko von EUG nicht ausreichend zu sein. Wegen der geringeren Größe erscheint Jaydess® für diese Zielgruppe zumindest besser geeignet als Mirena®. Allerdings wird auch Mirena® international häufig bei Jugendlichen angewendet und einige, wenn auch kleine Studien zeigen, dass diese Methode von der Mehrzahl dieser Mädchen vertragen wird. ■

### 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](mailto:info@profamilia.de)  
[www.profamilia.de/Publikationen](http://www.profamilia.de/Publikationen)

Erscheinungsweise: vierteljährlich  
© 2014 ISSN 2195-7789

Gefördert von der Bundeszentrale  
für gesundheitliche Aufklärung (BZgA)

