**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2015

Hämatologische Vorsorge und Mehrlingsvorsorge

Ochsenbein-Kölble, Nicole ; Zimmermann, R

Abstract: Evidence-based hematological precautions for pregnant women incorporate several aspects. The purpose of the early discovery of a latent or pre-existing anemia and systematic iron supplementation is to achieve target hemoglobin concentrations of 120–135 g/l at parturition in order to reduce the probability of peripartur transfusion. The detection of a hemoglobinopathy requires genetic counseling if both parents are carriers. The determination of blood groups and irregular blood group antibodies allow a timely recognition of transfusion difficulties and if necessary rhesus anti-D prophylaxis to avoid sensitization. Finally, the detection of an increased tendency to hemorrhage or thrombosis allows targeted measures to reduce the risks, e.g. a long-term prophylaxis with low molecular weight heparin for thrombophilia and for disorders of plasma clotting or platelet function the probability of postpartur hemorrhage can be reduced by specific measures. In multiple pregnancies determination of the chorionicity and amnionicity in the first trimester, ideally between 8 and 10 weeks of gestation, lays the foundations for the subsequent care, either with or at a perinatal center. In addition to measurement of nuchal translucency, a fetal DNA test can be provided as a prenatal non-invasive screening. Sonographic screening for malformations should be carried out between 18 and 21 weeks of gestation. Measurement of cervical length at 22–24 weeks of gestation can be used to estimate the risk of premature birth. After 16 weeks of gestation ultrasound control examinations should be carried out every 2 weeks for monochorionic multiple pregnancies and for inconspicuous dichorionic multiple pregnancies this is possible at intervals of 3–4 weeks for growth control. Preeclampsia must be excluded at every pregnancy control by blood pressure measurements and urine tests. The occurrence of anemia, gestational diabetes and with intense itching, cholestasis of pregnancy must be clarified.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00129-015-3755-3>

Other titles: Hematological precautions and multiple pregnancies

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-117514>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Ochsenbein-Kölble, Nicole; Zimmermann, R (2015). Hämatologische Vorsorge und Mehrlingsvorsorge. *Der Gynäkologe*, 48(10):702-710.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00129-015-3755-3>

Redaktion

R. Zimmermann, Zürich
 U. Gembruch, Bonn

CrossMark

N. Ochsenbein-Kölble · R. Zimmermann

Klinik für Geburtshilfe, UniversitätsSpital Zürich, Zürich, Schweiz

Hämatologische Vorsorge und Mehrlingsvorsorge

Teil 1: Hämatologische Vorsorge

Die hämatologische Vorsorge umfasst zahlreiche Teilgebiete, die alle eine enorme Bedeutung haben für die Schwangerschaft und Geburt. Sie beinhaltet

- die frühzeitige Erkennung von verschiedenen Formen einer Anämie,
- die Erfassung eines Eisenmangels und ggf. Substitution,
- die Entdeckung von Hämoglobinoopathien,
- die Bestimmung der AB0- und Rhesus-D-Blutgruppe zur Identifizierung von Rhesus-D-negativen Schwangeren, welche Anti-D benötigen,
- die Suche nach irregulären Blutgruppenantikörper zur Erkennung allfälliger Transfusionsprobleme und
- die Erkennung einer erhöhten Blutungs- oder Thromboseneigung.

Anämievorsorge

Eine Schwangerschaft geht einher mit einer ausgeprägten Zunahme des Blutvolumens. Das Plasmavolumen steigt bis etwa 30 Wochen überproportional um 1000–1500 ml, während das Blutzellvolumen lediglich um 300–450 ml ansteigt. Als Folge davon sinkt bei allen Schwangeren die Hämoglobinkonzentration. Darauf basierend definiert die WHO:

- eine Anämie in der Schwangerschaft bei Hämoglobinkonzentration < 110 g/l und
- eine schwere Anämie ab Werten < 70 g/l.

Bei schweren Anämien ist u. a. die Frühgeburts- und Small-for-date-Rate deutlich erhöht. In europäischen Ländern sind tiefe Hämoglobinkonzentration

zwar selten, leichte Anämien jedoch sehr häufig. Der Eisenbedarf einer Schwangerschaft, welcher zusätzlich den fetoplazentaren Bedarf abdecken muss, liegt bei etwa 1000 mg, was durch enterale Resorption nicht zu decken ist. Zudem starten etliche Frauen mit einem leeren Eisenspeicher in eine Schwangerschaft. Walsh et al. [28] fanden z. B. in einer longitudinalen Studie, dass anlässlich der ersten Kontrolle bereits 20 % aller Schwangeren einen Serumferritinwert unter 12 µg/l aufweisen. Diese Rate steigt bis 24 SSW auf 40 % und erreicht vor Geburt 50 %.

» Seit sich immer mehr Frauen vegetarisch ernähren, hat die Wahrscheinlichkeit eines latenten oder manifesten Eisenmangels noch weiter zugenommen.

Van den Broek et al. [27] definieren einen sinnvollen Grenzwert für einen schwangerschaftsbedeutsamen Eisenmangel als Ferritinwert < 30 µg/l. Da jede Geburt mit einem kleineren oder größeren Blutverlust einhergeht, hat ein guter Hämoglobinwert nicht nur eine wichtige Bedeutung für das Kind, sondern auch einen Gesundheitswert für die Mutter. An unserer Klinik beobachteten wir bei vaginalen Geburten in 5,6 % einen Abfall der Hämoglobinkonzentration > 40 g/l, bei primären und sekundären Sectiones in 3,5 bzw. 4,2 % aller Fälle. Liegt der Ausgangswert vor Geburt z. B. bei 100 g/l oder weniger, bedeutet ein Abfall > 40 g/l eine deutlich erhöhte Transfusionswahrscheinlichkeit, in jedem Fall aber eine stark verlängerte Erholungszeit. Peña-Rosas et al. [22] fassen in einem systematischen Review

die positiven Aspekte einer prophylaktischen Eisensupplementation bei einer typischen Tagesdosis von 60 mg/Tag zusammen. Dabei ist der Effekt auf eine gute Hämoglobinausgangslage vor Geburt beachtlich, ohne dass sich der Anteil an Frauen erhöht, die einen erwünscht zu hohen Hämatokrit aufweisen. Als Konsequenz sollte bei jeder Schwangeren anlässlich der ersten Kontrolle die Hämoglobinkonzentration bestimmt werden. Zur Aufdeckung eines Eisenmangels lohnt sich die gleichzeitige einmalige Bestimmung der Ferritinkonzentration.

» Ideal zu Geburtsbeginn sind Hämoglobinwerte zwischen 120 und 135 g/l

Die generelle Substitution von oralen Eisenpräparaten in einer Dosis von 60 mg/Tag ab dem 2. Trimenon, meist kombiniert mit Folsäure, ist sinnvoll. Eine weitere Hämoglobinbestimmung mit etwa 24 SSW kann eine schlechte Substitutions-Compliance entdecken. Ist dies der Fall bzw. bestehen bei oraler Substitution erhebliche gastroenterale Nebenwirkungen, so kann i. v. verabreichte Eisensaccharose bis zum Geburtsbeginn den Hämoglobinwert noch auf ein gutes Ausgangsniveau vor Geburt anheben [5]. Idealerweise starten Frauen die Geburt mit einer Hämoglobinkonzentration zwischen 120 und 135 g/l.

Hämoglobinopathien

Durch die enorme Migration in Europa hat die Häufigkeit von Hämoglobino-

Tab. 1 Abklärungen bei Mehrlingsschwangerschaften				
Ziel	Test	Konsequenzen	Optimaler Zeitpunkt	Evidenzlevel
Anzahl Feten	US	Engmaschigkeit der weiteren Schwangerschaftskontrollen Fetozid?	7–10 SSW	1
Chorionizität/Amnionizität	US	Engmaschigkeit der weiteren Schwangerschaftskontrollen	8–10 SSW, spätestens bis 14 SSW	1
Nichtinvasives, pränatales Screening	US mit NT-Messung; Fetaler DNA-Test	Invasive Abklärung (CVS, AC)	11–13 SSW Nach NT-Messung	1 2
Zervixlänge	Transvaginaler US	Rechtzeitige Zuweisung an ein Zentrum mit Durchführung der Lungenreifungsinduktion	22–24 SSW	2
Fehlbildungsscreening	US	Weitere Abklärungen: TORCH-Serologie, invasive Tests (AC) Schwangerschaftsabbruch?	18–21 SSW	1
Fetales Wachstum	US	Rechtzeitige Zuweisung an ein Zentrum mit Durchführung der Lungenreifungsinduktion	Dichorial: ab 20 SSW alle 3–4 Wochen Monochorial: ab 16 SSW alle 2 Wochen	1
Fruchtwasserunterschied	US	Rechtzeitige Zuweisung an ein Zentrum mit Durchführung der Lungenreifungsinduktion oder mit Frage nach fetofetalem Transfusionssyndrom und dessen Therapie (bei Monochorionizität)	Ab 16 SSW alle 2 Wochen	1
Präeklampsie	Blutdruck und Urin	Zuweisung an ein Zentrum zur Überwachung und ggf. Entbindung	Bei jeder Schwangerschaftskontrolle	1
Schwangerschaftsdiabetes	Glukosetoleranztest	Ernährungsberatung, Diabeteseinstellung	26–28 SSW	1
Schwangerschaftscholestase	Bestimmung der Gallensäuren und Leberwerte	Deursil-Therapie	Beginn des Juckreizes	1

TORCH **T**oxoplasma **O**thers (HIV, Hepatitis, Syphilis, ParvovirusB19, etc) **R**ötelnvirus **C**ytomegalievirus **H**erpes simplex-Virus; CVS Chorionzottenbiopsie; AC Amniozentese; US Ultraschall; NT Nackentransparenz; SSW Schwangerschaftswochen

Tab. 2 Outcome-Vergleich zwischen Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften [21]				
	Einlinge	Zwillinge	Drillinge	Vierlinge
Abortrate (%) 12–23 SSW	3	10	15	30
Frühgeburtsrate (%) 24–32 SSW	9	15	20	30
Perinatale Mortalität (%)	0,9	4,5	8,7	50
Einjahresmortalität (‰)	3,4	10,5	21,6	?
Zerebralparese	1	4,6	16,6	?
Kosten	1	13	41	77

pathien in der Schwangerenpopulation deutlich zugenommen. Während die β -Thalassämie bei Frauen aus dem Mittelmeerraum stark verbreitet ist, muss bei Frauen aus Schwarzafrika an die Sichelzellanämie und bei asiatischen Frauen

an die α -Thalassämie gedacht werden. Die Identifizierung von Frauen mit heterozygoter Hämoglobinopathie erlaubt die frühzeitige sequenzielle Testung des Kindsvaters zur Einschätzung des Risikos für eine Homozygotie beim Kind.

Als Screeningtest haben sich der mittlere korpuskuläre Hämoglobingehalt (MCH) bzw. das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) bewährt. Bencaiova et al. [4] berechneten eine Sensitivität zwischen 95 und 99 % für diese beiden Indizes zur Entdeckung einer β -Thalassämie (Grenzwerte MCH < 25 pg; MCV < 75 fl). Zur Differenzierung zwischen einer isolierten Eisenmangelanämie und einer kombinierten β -Thalassämie mit Eisenmangel hat sich der Anteil mikrozytärer Zellen als vorteilhaft erwiesen mit einem Grenzwert von ≥ 15 %. Bei Frauen mit einer bekannten heterozygoten Hämoglobinopathie ist auf eine ausreichende Eisenzufuhr zu achten.

N. Ochsenbein-Kölble · R. Zimmermann

Hämatologische Vorsorge und Mehrlingsvorsorge

Zusammenfassung

Eine evidenzbasierte hämatologische Schwangerenvorsorge umfasst mehrere Aspekte. Die frühzeitige Entdeckung einer latenten oder vorbestehenden Anämie sowie die systematische Eisensubstitution haben den Zweck, die Hämoglobinkonzentration bei Geburtsbeginn auf Zielwerte von 120–135 g/l zu bringen, um die Transfusionswahrscheinlichkeit peripartal zu senken. Die Erkennung von Hämoglobinopathien erlaubt eine genetische Beratung, falls beide Elternteile Träger sind, die Bestimmung von Blutgruppe und irregulären Blutgruppenantikörpern eine rechtzeitige Erkennung von Transfusionschwierigkeiten und ggf. eine Rhesusprophylaxe zur Verminderung einer Sensibilisierung. Schließlich ermöglicht die Suche nach einer erhöhten Blutungsneigung

bzw. einer erhöhten Thromboseneigung gezielte Maßnahmen zur Risikoverringerung, bei Thrombophilien beispielsweise eine Langzeitprophylaxe mit niedermolekularen Heparinen, bei Störungen der plasmatischen Gerinnung bzw. der Plättchenfunktion kann mit spezifischen Maßnahmen die Wahrscheinlichkeit einer postpartalen Hämorrhagie vermindert werden. Bei Mehrlingsschwangerschaften legt die Bestimmung der Chorionizität/Amnionizität im ersten Trimester, idealerweise zwischen 8 und 10 SSW, den Grundstein für die weitere Betreuung, die mit oder am Perinatalzentrum stattfinden sollte. Neben der Nackentransparenzmessung kann als pränatales, nichtinvasives Screening ein fetaler DNA-Test angeboten werden. Das sonographische

Fehlbildungsscreening sollte zwischen 18 und 21 SSW durchgeführt werden. Mittels Zervixlängenmessung bei 22–24 SSW kann das Frühgeburtsrisiko abgeschätzt werden. Bei monochorialen Mehrlingen sind Ultraschallkontrollen >16 SSW 2-wöchentlich durchzuführen, bei unauffälligen dichorialen Mehrlingen ist dies in 3- bis 4-wöchentlichen Abständen zur Wachstumskontrolle möglich. Bei jeder Schwangerschaftskontrolle ist durch Blutdruckmessung/Urinuntersuchung eine Präeklampsie auszuschließen. Abzuklären sind Anämie, Gestationsdiabetes sowie bei Juckreiz die Schwangerschaftscholestase.

Schlüsselwörter

Anämie · Mehrlinge · Zwillinge · AB0-Blutgruppensystem · Amnionizität/Chorionizität

Hematological precautions and multiple pregnancies

Abstract

Evidence-based hematological precautions for pregnant women incorporate several aspects. The purpose of the early discovery of a latent or pre-existing anemia and systematic iron supplementation is to achieve target hemoglobin concentrations of 120–135 g/l at parturition in order to reduce the probability of peripartal transfusion. The detection of a hemoglobinopathy requires genetic counseling if both parents are carriers. The determination of blood groups and irregular blood group antibodies allow a timely recognition of transfusion difficulties and if necessary rhesus anti-D prophylaxis to avoid sensitization. Finally, the detection of an increased tendency to hemorrhage or thrombosis allows targeted

measures to reduce the risks, e.g. a long-term prophylaxis with low molecular weight heparin for thrombophilia and for disorders of plasma clotting or platelet function the probability of postpartal hemorrhage can be reduced by specific measures. In multiple pregnancies determination of the chorionicity and amnionicity in the first trimester, ideally between 8 and 10 weeks of gestation, lays the foundations for the subsequent care, either with or at a perinatal center. In addition to measurement of nuchal translucency, a fetal DNA test can be provided as a prenatal non-invasive screening. Sonographic screening for malformations should be carried out between 18 and 21 weeks of gestation. Measurement of cervical length at 22–24

weeks of gestation can be used to estimate the risk of premature birth. After 16 weeks of gestation ultrasound control examinations should be carried out every 2 weeks for monochorionic multiple pregnancies and for inconspicuous dichorionic multiple pregnancies this is possible at intervals of 3–4 weeks for growth control. Preeclampsia must be excluded at every pregnancy control by blood pressure measurements and urine tests. The occurrence of anemia, gestational diabetes and with intense itching, cholestasis of pregnancy must be clarified.

Keywords

Anemia · Multiples · Twins · AB0 blood group system · Amnionicity/Chorionicity

Transfusionsmedizinische Vorsorge

Eine Geburt geht mit einem bisweilen erheblichen Blutverlust einher. Die postpartale Hämorrhagie ist eine lebensbedrohliche Komplikation und Todesursache Nummer 1 weltweit bei Gebärenden. Keine Situation im Leben einer jungen Frau geht mit einem höheren Transfusionsrisiko einher. Deshalb gehört die Bestimmung der Blutgruppe (A, B, 0)

und des Rhesusfaktors (D) zu Beginn der Schwangerschaft zwingend zur Schwangerschaftsvorsorge. Das Labor sollte auch einen Blutgruppenausweis ausstellen.

Zusätzlich zur Blutgruppenbestimmung erfolgt die Suche nach irregulären Blutgruppenantikörpern zwecks Ausschluss bzw. frühzeitigem Erkennen von Transfusionsproblemen. Während im deutschsprachigen Raum eine einzige Antikörperbestimmung zu Beginn der Schwangerschaft empfohlen wird,

fordern die britischen Leitlinien eine erneute Bestimmung bei 28 SSW zur Erkennung allfälliger erst während der Schwangerschaft gebildeter Antikörper [17]. Der eigenen Erfahrung zufolge sind neu erworbene irreguläre Antikörper allerdings eine absolute Rarität, sodass diese britische Empfehlung nicht zwingend zu übernehmen ist.

Abb. 1 ◀ Vierlingschwangerschaft, Fruchtsäcke bei 8 SSW

6 SSW

8 SSW

10 SSW

Dichorial-diamniot

Monochorial-diamniot

Abb. 2 ▲ Chorionizität und Amnionizität zwischen 6 und 10 SSW: a–c dichorial, diamniote Schwangerschaft mit 2 klar getrennten Fruchthöhlen und λ-Zeichen (c). d–f monochorial-diamniote Schwangerschaft mit 2 Embryonen in einer Fruchthöhle und Mercedessternzeichen (f)

Vorsorge bei fetomaternaler Blutgruppeninkompatibilität

Die Bestimmung der Rhesusblutgruppe D sowie die Erkennung von irregulären Blutgruppenantikörpern hat nicht nur eine transfusionsmedizinische Bedeutung für die Mutter, sondern ist auch unmittelbar relevant hinsichtlich potenzieller Auswirkungen auf das Kind.

Rhesus-D-negative Schwangere können sich bereits während der Schwangerschaft gegen Rhesus D sensibilisieren, sollte das Kind das Blutgruppenmerkmal vom Vater geerbt haben. Eine gezielt durchgeführte Anti-D-Prophylaxe im Zusammenhang mit invasiven Eingriffen

und eine blind verabreichte Prophylaxe mit 28 SSW können eine Sensibilisierung während der Schwangerschaft deutlich reduzieren. Einem systematischen Review [10] der Cochrane Collaboration zufolge kann ein Rückgang einer Immunisierung während der Schwangerschaft von etwa 1 auf 0,2 % erzielt werden. Da die fetale Rhesus-D-Blutgruppe heute anhand zellfreier DNA aus dem mütterlichen Plasma zuverlässig bestimmt werden kann, sind einzelne Länder dazu übergegangen, statt einer blinden Anti-D-Prophylaxe vorgängig die fetale Blutgruppe zu bestimmen. In den deutschsprachigen Ländern ist dies noch kein Standard.

Zeigt der Antikörpersuchtest zu Beginn der Schwangerschaft Antikörper gegen Rhesus D, c, C, e, E, Kell, Duffy oder Kidd, ist das Kind anämiegefährdet, wenn es vom Vater die ungünstige Blutgruppe geerbt hat. In solchen Fällen sind ergänzende Antikörperkonzentrationsbestimmungen und ggf. ein engmaschiges Monitoring mittels Dopplerultraschallmessungen der maximalen Geschwindigkeit in der A. cerebri media notwendig [30].

Blutungsvorsorge

Auch wenn Störungen der plasmatischen Gerinnung oder eine erworbene Thrombozytopenie selten Ursache einer postpartalen Hämorrhagie sind, sind solche Probleme nicht minder wichtig, da bereits zu Beginn der Geburt durch geeignete Maßnahmen eine wirksame Prophylaxe möglich ist. Am häufigsten ist ein Mangel an Von-Willebrand-Faktor (vWF) mit 1–3 % in der normalen Population [19]. Heimtückisch ist auch ein heterozygoter Faktor-XIII-Mangel: Zwar gerinnt das Blut primär, doch die Gerinnsel sind durch die fehlende Quervernetzung der Fibrinmonomere nicht stabil und können weggeschwemmt werden. Seltene Störungen umfassen z. B. die X-gebundene Hämophilie A und B.

Aus Kostengründen sind Bestimmungen einzelner Gerinnungsfaktoren nicht sinnvoll, und Globaltests wie die aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) oder Quick sind nicht geeignet, solche seltenen Störungen zu erfassen. Das Screening beschränkt sich deshalb auf die Anamnese von verstärkten Blutungen anlässlich von Zahnextraktionen, häufiges Nasenbluten oder etwa eine Hypermenorrhoe. Einzig Thrombozytopenien erheblichen Ausmaßes ($< 100.000/\mu\text{l}$) werden zusammen mit einem Hämatogramm automatisch erfasst. Die häufigste Ursache dafür ist eine Autoimmunthrombozytopenie.

Thromboembolievorsorge

Nach der postpartalen Hämorrhagie sind Thromboembolien die zweithäufigste Ursache einer direkten Müttersterblichkeit [15]. Im ersten Trimenon

8 SSW

9 SSW

10 SSW

11 SSW

Monochorial monoamniot

Siamesische Zwillinge

TRAP-Sequenz

Abb. 3 ▲ Ultraschallbefunde bei monochorial monoamnioter Schwangerschaft zwischen 8 und 11 SSW (a–d) mit eng zusammenliegenden Nabelschnuransätzen (c) und Nabelschnurverdrillung (d), siamesischen Zwillinge bei 9 SSW (e) und TRAP („twin reversed arterial perfusion“-) Sequenz bei 11 SSW (f)

und in den ersten 3 Wochen postpartal besteht das mit Abstand höchste Risiko [18]. Mit einem 10- bis 50-fach erhöhten Risiko verbunden sind ein homozygoter Faktor-V-Leiden und ein Antiphospholipidantikörpersyndrom. Ein 5- bis 10-fach erhöhtes Risiko besteht bei erheblichem Übergewicht (BMI > 35), systemischem Lupus erythematoses, einem Antithrombin-III-Mangel, einem heterozygoten Faktor-V-Leiden und bei heterozygoter Prothrombin-G20210A-Mutation. Bei einem BMI > 25, erheblichem Nikotinabusus oder einem Protein-C- bzw. -S-Mangel ist das Thromboserisiko immer noch 2- bis 5fach erhöht [8, 11, 20].

Wie bei der Blutungsvorsorge sind bei der Thromboembolievorsorge aus Kostengründen Bestimmungen auf einzelne Gerinnungsfaktoren nicht sinnvoll und Globaltests (etwa aPTT oder Quick) nicht geeignet, solche seltenen Störungen zu erfassen. Die Erhebung zur Prädisposition beschränkt sich deshalb auf die persönliche und familiäre Vorgeschichte bezüglich Thrombosen, auf die Bestimmung des BMI sowie die Ermittlung eines Nikotinabusus. Bei positiver Anamnese sind zielgerichtete Tests genetischer Risikofaktoren großzügig einzusetzen, weil im positiven Fall mit einer Heparinisierung

in der Schwangerschaft das Thromboserisiko deutlich reduziert werden kann [3].

Teil 2: Mehrlingsvorsorge

Mehrlingsschwangerschaften stellen im klinischen Alltag keine Raritäten mehr dar. Die im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften erhöhte perinatale Morbidität und Mortalität hängt sehr von der Anzahl Feten und deren Chorionizität und Amnionizität ab. Ziel der Mehrlingsvorsorge ist es, mütterliche, aber auch fetale Komplikationen rechtzeitig zu diagnostizieren und entsprechende Therapien einzuleiten (■ Tab. 1). Im Folgenden wird das Management einer Mehrlingsschwangerschaft genauer beleuchtet.

In den letzten 35 Jahren haben Mehrlingsschwangerschaften in vielen Staaten um mehr als 50 % zugenommen, was vor allem der Zunahme des mütterlichen Alters, aber auch dem vermehrten Gebrauch reproduktiver Verfahren zuzuschreiben ist [1].

Prinzipiell sind perinatale Morbidität und Mortalität umso höher, je höhergradiger eine Mehrlingsschwangerschaft ist (■ Tab. 2; [21]), ferner hängen sie stark von der Chorionizität und Amnionizität ab. Die höchste Abortrate von monochor-

ialen Zwillingen liegt vor 24 SSW, aber auch anschließend ist die Totgeburtenrate bei monochorialen Schwangerschaften in > 80 % aufgrund des fetofetalen Transfusionsyndroms 5- bzw. 13-fach so hoch wie die von dichorialen bzw. Einlingsschwangerschaften [24].

➤ Die korrekte Bestimmung der Anzahl Feten und der Chorionizität/Amnionizität ist von zentraler Bedeutung.

Anzahl der Feten

Zuverlässig lässt sich die Anzahl Feten meist ab 7 SSW mittels Ultraschall (US; von abdominal oder transvaginal) darstellen, indem die Fruchtsäcke gezählt werden (■ Abb. 1). Lässt sich mehr als ein Dottersack darstellen, muss immer an eine Mehrlingsschwangerschaft gedacht werden. Die Dottersackdiagnostik hilft jedoch nicht, um bei einer monochorialen Schwangerschaft die Amnionizität zuverlässig zu bestimmen. Früher ging man davon aus, dass bei monochorial diamnioter Schwangerschaft 2 Dottersäcke zu sehen sind und bei einer monochorial monoamnioter Schwangerschaft nur einer. Mittlerweile ist bekannt, dass auch bei Monoamnionizität 2 Dottersäcke vorliegen können.

➤ Mehrere Dottersäcke sprechen für eine Mehrlingsschwangerschaft.

Chorionizität und Amnionizität

Sobald die Fruchtsäcke in der Gebärmutter dargestellt werden können, kann die Chorionizität bestimmt werden (■ Abb. 2). Zeigen sich sonographisch 2 klar getrennte Fruchthöhlen, liegt eine dichoriale diamniote Schwangerschaft vor. Bei nur einer Fruchthöhle mit 2 Embryonen handelt es sich um eine monochoriale Zwillingsschwangerschaft.

Sonographisch ist das Amnion als sehr dünne Membran meist erst zwischen 8 und 10 SSW darstellbar. Bilden 2 Amnionmembranen einen Mercedestern (■ Abb. 2), liegt eine monochoriale Schwangerschaft vor. Konnte bis dahin kein Amnion dokumentiert

Hier steht eine Anzeige.

Tab. 3 Vergleich der maternalen Komplikationen bei Einlings- bzw. Zwillingschwangerschaft

	Einlinge	Zwillinge	RR (95 %-KI)
Hyperemesis [2]	7,8 %	15,6 %	2 (1,7–2,4)
Anämie [9]	6,8 %	11,3 %	1,8 (1,6–2,1)
Präeklampsie [9]	4,4 %	10,3 %	2,2 (1,9–2,5)
Eklampsie [9]	0,2 %	0,7 %	3 (2,9–3,3)
PUPP („pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy“) [13]	0,5 %	2,9 %	
Schwangerschaftsdiabetes [9]	1,3 %	2,3 %	1,3 (0,9–1,7)
Schwangerschaftscholestase [23]	0,09 %	1,2 %	

werden, empfiehlt es sich, zwischen 10 und 14 SSW Verlaufskontrollen durchzuführen. Lässt sich auch dann keine Trennwand zwischen den Embryonen darstellen, liegt eine Monoamnionizität vor. Dabei zeigen sich typischerweise oft auch eng zusammenliegende Nabelschnuransätze oder gar eine Nabelschnurverdrillung (Abb. 3).

Lassen sich die Embryonen sonographisch nicht klar trennen, muss sogar an siamesische Zwillinge (Abb. 3) gedacht werden. Wenn bei einem Feten die obere Extremität und das Herz (Acardius acranus) fehlen und typischerweise nur ein Rumpf mit der unteren Extremität darstellbar ist, kann bei einer monochorialen Schwangerschaft die Diagnose einer TRAP („twin reversed arterial perfusion“-Sequenz (Abb. 3) gestellt werden. Dabei kann die rechtzeitige fetoskopische Trennung der beiden Kreisläufe für den Kozwilling lebensrettend sein.

» Das Mercedessternzeichen spricht für eine monochoriale Schwangerschaft

Nach 10 SSW kann es bei Fusion zweier Plazenten schwierig sein, die Chorionizität festzulegen. Das „λ“- oder das „T-Zeichen“ sind beschriebene Hinweise für die Festlegung der Chorionizität. Der Membrandickenmessung zwischen Feten oder dem Zählen der Membranschichten kommt aufgrund der geringeren Zuverlässigkeit weniger Bedeutung zu. Wichtig ist jedoch, dass die Chorionizität und Amnionizität < 14 SSW festgelegt werden, denn mit jeder weiteren vergangenen SSW steigt das Risiko der Fehlklassifikation um 10 % [7]. Auch soll-

te an die Zuweisung an ein spezialisiertes Zentrum, gedacht werden, da dadurch die korrekte Klassifikation um > 50 auf 95 % gesteigert werden kann [29].

Bei Schwierigkeiten in der Festlegung der Chorionizität/Amnionizität ist die Schwangere noch < 14 SSW einem Zentrum zuzuweisen.

Höhergradige Mehrlingsschwangerschaften

Wird in der Frühschwangerschaft eine höhergradige Mehrlingsschwangerschaft diagnostiziert, kann sich aufgrund der Komplikationen die Frage nach einer Embryoreduktion unter Berücksichtigung der dadurch verbundenen Abortraten von 5–7 % stellen [14]. Ob dies infrage kommt, hängt auch vom sozialen Hintergrund des Paares und seinen Glaubenseinstellungen ab [12].

Nichtinvasive pränatale Diagnostik

Neben der Möglichkeit der Nackentransparenzmessung bei 11–13 SSW zum Aneuploidie-Screening kann heutzutage bei Zwillingen auch die fetale DNA aus dem mütterlichen Blut analysiert werden. Die Entdeckungsrate für eine fetale Trisomie 21 liegt bei Zwillingschwangerschaften bei 94 % (95 %-KI 83,6–99,2 %) mit einer Falsch-positiv-Rate von 0,23 % (95 %-KI 0,00–0,92 %) [16]. Die Versagerquote bei der Bestimmung der fetalen DNA ist jedoch bei Zwillings- im Vergleich zu Einlingschwangerschaften höher (5,6 vs. 1,7 %) und hängt u. a. von der fetalen Fraktion (idealerweise über 8 %) ab. Wurde eine Schwangerschaft durch eine In-

vitro-Fertilisation erzielt oder liegt das maternale Gewicht > 100 kg, steigt die Versagerquote auf etwa 7 bzw. 11 % an [6].

US-Screening bei 18–21 SSW

Allen Mehrlingsmüttern sollte um 20 SSW ein Fehlbildungsscreening mittels US angeboten werden. Unter anderem kardiovaskuläre, gastrointestinale und genitale Fehlbildungen treten bei Zwillingen mit einer gesamten Fehlbildungsrate von 6–7 % häufiger auf als bei Einlingen. Im Vergleich zu dichorialen Zwillingen haben monochoriale ein 2 bis 3fach höheres Fehlbildungsrisiko, wobei in nur 15 % der Fälle beide Zwillinge betroffen sind [26].

Zervixlängenmessung

Allen Frauen mit Mehrlingen sollte eine Zervixlängenmessung mittels Transvaginal-US zwischen 22 und 24 SSW angeboten werden, da die Frühgeburtenrate vor 34 SSW umso höher ist, je kürzer die Zervix ist. Bei Zwillingschwangeren mit einer Zervixlänge < 25 mm bei 23 SSW betrug die Sensitivität für eine Frühgeburt bei 28 SSW 100 % und bei 30 SSW 80 % [25]. Bei drohender Frühgeburt sollte eine Lungenreifungsinduktion durchgeführt werden.

Pränatale Betreuung bei dichorialer Schwangerschaft

Bei fehlenden Risiken sind bei dichorialen Schwangerschaften bis zur 20. SSW klinische Kontrollen inklusive US alle 4 Wochen indiziert, während diese nach 20 SSW alle 3–4 Wochen zur Wachstumskontrolle der Feten durchgeführt werden sollten. Liegen zusätzliche Risikofaktoren vor, muss das Management entsprechend angepasst werden.

Bei Mehrlingen sind regelmäßige Wachstums- und Fruchtwasserkontrollen durchzuführen.

Pränatale Betreuung bei monochorialer Schwangerschaft

Da es sich bei monochorialen und insbesondere bei monoamnioten Schwangerschaften um ein High-Risk-Kollektiv handelt, sollten diese Schwangerschaften im oder in Zusammenarbeit mit einem Perinatalzentrum betreut werden. Ab 16 SSW sollte alle 2 Wochen mittels US auf Fruchtwasserunterschiede als Frühzeichen des fetofetalen Transfusionssyndroms (Oligohydramnion mit einem tiefsten Fruchtwasserdepot ≤ 2 cm beim Spenderzwilling und Polyhydramnion mit einem tiefsten Fruchtwasserdepot > 8 cm beim Empfängerzwilling; Auftreten in etwa 10 %) geachtet werden.

Im selben Abstand können Messungen des fetalen Wachstums intrauterine Wachstumsretardierungen < 10 . Perzentile oder gar schwere Wachstumsdiskrepanzen zwischen den Feten > 20 % erkannt werden, sodass rechtzeitig die weitere Therapie in Abhängigkeit des Schwangerschaftsalters, wie z. B. die Laserkoagulation der plazentaren Gefäße oder aber die Lungenreifungsinduktion, eingeleitet werden kann.

Bei monoamnioten Schwangerschaften ist die prophylaktische Hospitalisation ab 24–28 SSW zur Überwachung zu diskutieren.

Maternale Komplikationen

Bei einer Mehrlingsschwangerschaft ist nicht nur die fetale, sondern auch die maternale Morbidität und Mortalität höher als bei Einlingsschwangerschaften. So ist das mütterliche Sterberisiko bei einer Mehrlingsschwangerschaft (0,08 %) doppelt so hoch wie bei einer Einlingsschwangerschaft (0,04 %) [9].

Verschiedenste Komplikationen treten bei Mehrlingsschwangeren vermehrt auf (Tab. 3). In der Frühschwangerschaft leiden Mehrlingsschwangere häufiger an einer Hyperemesis, die ggf. auch stationär behandelt werden muss. Bei jeder Schwangerschaftskontrolle muss durch die Kontrolle des Blutdruckes und des Urins eine Präeklampsie ausgeschlossen werden.

➤ Zudem muss unbedingt an Anämien bei Mehrlingsschwangeren gedacht und nach den entsprechenden Abklärungen auch behandelt werden.

Berichten Mehrlingsschwangere über Juckreiz, sollte eine Schwangerschaftscholestase durch Bestimmung der Galkensäuren und Leberwerte ausgeschlossen werden. Es kann sich dann auch um eine PUPPP („pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy“) handeln. Abklärungen zum Schwangerschaftsdiabetes gehören ebenfalls in die Mehrlingsschwangerenvorsorge.

Fazit für die Praxis

- Die Hämoglobinkonzentration vor Geburt ist maßgebend für die postpartale Morbidität der Mutter; die Abklärung und Therapie von Anämien sowie die systematische Eisensubstitution in jeder Schwangerschaft ist deshalb sinnvoll.
- Mit den Indizes MCH und MCV stehen kostengünstige Screeningmarker für Hämoglobinopathien zur Verfügung.
- Die Blutgruppenbestimmung sowie die Suche nach irregulären Antikörpern sind sowohl aus transfusionsmedizinischer Optik als auch zur Verhinderung von Rhesusinkompatibilitäten von Bedeutung.
- Die Blutungsanamnese kann helfen, eine erhöhte Blutungsneigung bereits präpartal zu identifizieren und gezielt abzuklären.
- Eine Autoimmunthrombozytopenie muss präpartal erkannt werden, um sie rechtzeitig einer wirksamen Therapie zuzuführen.
- Das Fahren nach Risikofaktoren für Thromboembolien hilft, das in der Schwangerschaft grundsätzlich erhöhte Thromboserisiko durch eine prophylaktische Heparinisierung zu reduzieren.
- Ab 7 SSW lassen sich Mehrlingsschwangerschaften zuverlässig darstellen.
- Idealerweise lässt sich die Chorionizität/Amnionizität zwischen 8 und 10 SSW festlegen. Falls dies nicht

gelingt, ist die Schwangere einem Zentrum zuzuweisen.

- Als pränatales Screening kann Zwillingsseltern neben der NT-Messung auch ein fetaler DNA-Test angeboten werden.
- Eine Zervixverkürzung < 25 mm bei 22–24 SSW spricht für ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko.
- Bei monochorialen Mehrlingen sind ab 16 SSW 2-wöchentliche US-Kontrollen durchzuführen.
- Bei unauffälligen dichorialen Mehrlingen sollten US-Kontrollen nach 20 SSW in 3- bis 4-wöchentlichen Abständen zur Wachstumskontrolle stattfinden.
- Die Schwangere muss auf Präeklampsie, Anämie, Schwangerschaftsdiabetes und Cholestase besonders überwacht werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. N. Ochsenbein-Köblle

Klinik für Geburtshilfe, UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstr. 10, 8091 Zürich, Schweiz
Nicole.ochsenbein@usz.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Zimmermann und N. Ochsenbein-Köblle geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Ananth CV, Chauhan SP (2012) Epidemiology of twinning in developed countries. *Seminars Perinatol* 36:156–161
2. Basso O, Olsen J (2001) Sex ratio and twinning in women with hyperemesis or pre-eclampsia. *Epidemiol (Cambridge Mass)* 12:747–749
3. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO (2012) VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141:e691S–e736S
4. Bencaiova G, Burkhardt T, Krafft A, Zimmermann R (2006) Screening for beta-thalassaemia trait in anaemic pregnant women. *Gynecol Obstet Invest* 62:20–27
5. Bencaiova G, von Mandach U, Zimmermann R (2009) Iron prophylaxis in pregnancy: intravenous route versus oral route. *Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biol* 144:135–139

6. Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaides KH, Ordonez E, Cirigliano V, Dierickx H, Willems PJ, Jani JC (2015) Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45:61–66
7. Blumenfeld YJ, Momirova V, Rouse DJ, Caritis SN, Sciscione A, Peaceman AM, Reddy UM, Varner MW, Malone FD, Iams JD, Mercer BM, Thorp JM Jr., Sorokin Y, Carpenter MW, Lo J, Ramin SM, Harper M (2014) Accuracy of sonographic chorionicity classification in twin gestations. *J Ultrasound Med* 33:2187–2192
8. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M (2010) Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 375:500–512
9. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Lindmark G (2000) Maternal morbidity and mortality associated with multiple gestations. *Obstet Gynecol* 95:899–904
10. Crowther CA, Middleton P, McBain RD (2013) Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2:Cd000020
11. Davis SM, Branch DW (2010) Thromboprophylaxis in pregnancy: who and how? *Obstet Gynecol Clin N Am* 37:333–343
12. Dodd JM, Crowther CA (2012) Reduction of the number of fetuses for women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 10:Cd003932
13. Eling SV, McKenna P, Powell FC (2000) Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy in twin and triplet pregnancies. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 14:378–381
14. Evans MI, Andriole S, Britt DW (2014) Fetal reduction: 25 years' experience. *Fetal Diagnosis Ther* 35:69–82
15. Fässler M, Zimmermann R, Quack Lötscher KC (2010) Maternal mortality in Switzerland 1995–2004. *Swiss Med Wkly* 140:25–30
16. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH (2015) Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45:249–266
17. Gooch A, Parker J, Wray J, Qureshi H (2008) Guideline for blood grouping and antibody testing in pregnancy. www.bcsghguidelines.com/documents/antibody_testing_pregnancy_bcsgh_07062006pdf
18. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ (2005) Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 143:697–706
19. Mannucci PM (2004) Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 351:683–694
20. Marik PE, Plante LA (2008) Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 359:2025–2033
21. Oleszczuk JJ, Oleszczuk AK, Keith DM, Keith LG (2003) Twin and triplet births: facts, figures and costs. *Female Patient* 28:11–16
22. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE (2012) Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 12:Cd004736
23. Raz Y, Lavie A, Vered Y, Goldiner I, Skornick-Rapaport A, Landsberg AY, Maslovits S, Levin I, Lessing JM, Kuperminc MJ, Rimon E (2015) Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* doi:10.1016/j.ajog.2015.05.011. (Epub ahead of print)
24. Russo FM, Pozzi E, Pelizzoni F, Todyrenchuk L, Bernasconi DP, Cozzolino S, Vergani P (2013) Stillbirths in singletons, dichorionic and monochorionic twins: a comparison of risks and causes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 170:131–136
25. Souka AP, Heath V, Flint S, Sevastopoulou I, Nicolaides KH (1999) Cervical length at 23 weeks in twins in predicting spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 94:450–454
26. Taylor MJ (2006) The management of multiple pregnancy. *Early Hum Dev* 82:365–370
27. van den Broek NR, Letsky EA, White SA, Shenkin A (1998) Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *Br J Haematol* 103:817–824
28. Walsh T, O'Brien SD, Cooley S, Donnelly J, Kennedy J, Harrison RF, McMahon C, Geary M (2011) Laboratory assessment of iron status in pregnancy. *Clin Chem Lab Med* 49:1225–1230
29. Wan JJ, Schrimmer D, Tache V, Quinn K, Lacoursiere DY, James G, Benirschke K, Pretorius DH (2011) Current practices in determining amnionity and chorionicity in multiple gestations. *Prenat Diagnosis* 31:125–130
30. Zimmermann R (2010) Alloimmunerkrankungen. In: Schneider H, Husslein P, Schneider K (Hrsg) *Geburtshilfe*. Springer, Berlin, S 458–468

E. Petru, C. Petru

Langzeitüberleben nach Brustkrebs

Interventionen zur Förderung der Gesundheitskompetenz

Berlin Heidelberg: Springer-Verlag GmbH 2015, 1. Auflage, 92 S., 7 Abb., (ISBN 978-3662470039), 34.00 EUR

Der schmale Band in Taschenbuchformat, verfasst von den Grazer Autoren, die beide über eine langjährige Erfahrung mit Brustkrebspatientinnen verfügen, könnte man unter das Schlagwort, gerichtet an solche Patientinnen, stellen: Vergiss den Krebs, widme dich deiner Gesundheit. Das hätte vor allem den Vorzug, Patientinnen das Erlebnis des bedrohlichen Ereignisses in den Hintergrund treten zu lassen, um sich stattdessen dem Leben und der Gesunderhaltung zu widmen. Eine solche Haltung scheint umso gebotener, als viele Brustkrebspatientinnen an nichts anderes mehr denken als an die überstandene Behandlung des Tumors, das erhaltene Leben und seine Gesunderhaltung vernachlässigend. Auch dafür gibt es einen Begriff, nämlich das „salutogene“ Prinzip (oder Modell) nach Antonowsky. Auf nicht einmal 100 Seiten wird belegt, wie vorrangig die allgemeine Gesundheitsvorsorge für Frauen ist, die einen Brustkrebs zunächst überstanden haben. Dabei wird kaum eine der neueren epidemiologischen Untersuchungen ausgelassen und in einer teilweise sogar überzogen anglizierenden Sprache mitgeteilt. Der beratende Arzt wird viele Argumente darin finden, die eine positivistische Haltung, in der er seine Patientinnen bestärkt, unterstützt. Dazu gehören nicht nur Ermunterung, sondern der Hinweis auf ermutigende Überlebenszahlen, Ernährungsberatung, Bewegungsförderung, Vermeidung von Genussgiften, Berufstätigkeit, soziale Kontakte und das Beispiel anderer mit demselben Schicksal.

Der Text stützt sich auf ergiebig recherchierte neuere Literatur, die in einem umfangreichen Literaturverzeichnis aufgeführt wird. Das für den erfahrenen Arzt Selbstverständliche wird eingehend begründet und wissenschaftlich untermauert. Das kleine Buch ist ein ebenso knappes wie präzises Hilfsmittel in der Beratung dieser Krebspatientinnen.

H. Ludwig (Basel)