

Fetale Therapie Teil 1

Obschon das Wissen über den Fetus, dessen Wechselwirkung mit der Mutter und Reaktion auf externe und interne Stimuli exponentiell zugenommen hat, bleibt der kranke Fetus weiterhin wenig zugänglich für „transmaternale“ bzw. transplazentare Therapien. Es sind vor allem neue diagnostische Möglichkeiten im Bereiche der Mikrobiologie, Genetik, Immunologie, Fortschritte in der Ultraschall- und Dopplersonographie, die fetale MR-Technologie, und speziell adaptierte chirurgische Instrumente welche es uns in zunehmendem Mass erlauben, geeignete Wege zu finden um über die Mutter zum Feten zu gelangen. Das ungeborene Kind ist erst dann ein Patient im engeren Sinne, wenn man nach der Diagnose auch eine adäquate Therapie anschliessen kann. Dabei verstehe ich als Therapie nicht die neonatologische nach induzierter Geburt infolge der fetalen Grunderkrankung wie zum Beispiel bei schwerer intrauteriner Wachstumsrestriktion, ich meinen auch nicht die Lungenreifinduktion bei drohender Frühgeburt oder die prophylaktische Gabe von Antibiotika bei vorzeitigem Blasensprung. Zwar verbessern auch diese Massnahmen das Outcome des Kindes, es sind aber keine kausalen Therapien. Ich verstehe darunter vielmehr

Therapien, welche im Mutterleib durchgeführt werden können, ohne dass das Kind geboren werden muss.

Für eine erfolgreiche Therapie und für ein gutes Resultat ist von zentraler Bedeutung eine richtige, rechtzeitige Diagnose, die saubere Selektion der Fälle und eine – soweit als möglich – evidenzbasierte intrauterine Therapie. Da es sich in der Regel um seltene Pathologien handelt, gehören all diese Interventionen in die Hände von erfahrenen Spezialisten welche, wenn möglich, in einem grösseren Netzwerk von Fetalmedizinerinnen eingebunden sein sollten. Dies garantiert einen stetigen Austausch von Erfahrungen zum Wohle der uns anvertrauten, kleinen Patienten. Es braucht aber auch einen Support, eine rege Interaktion mit Neonatologen und andere pädiatrischen Subspezialisten und Chirurgen ohne welche es sonst nicht funktionieren kann. Es funktioniert auch nicht ohne eine spezialisierte Pflege auf verschiedenen Ebenen, nicht nur im OP, um die Belange dieser Eltern, dieser Kinder auch gerecht zu werden. Es braucht auch Menschen, welche bereit sind, eine andere Art der Unterstützung anzubieten, auch in sehr schweren Zeiten z.B. bei einem Kindsverlust. Dies stellt auch das Konzept eines sogenannten peri-

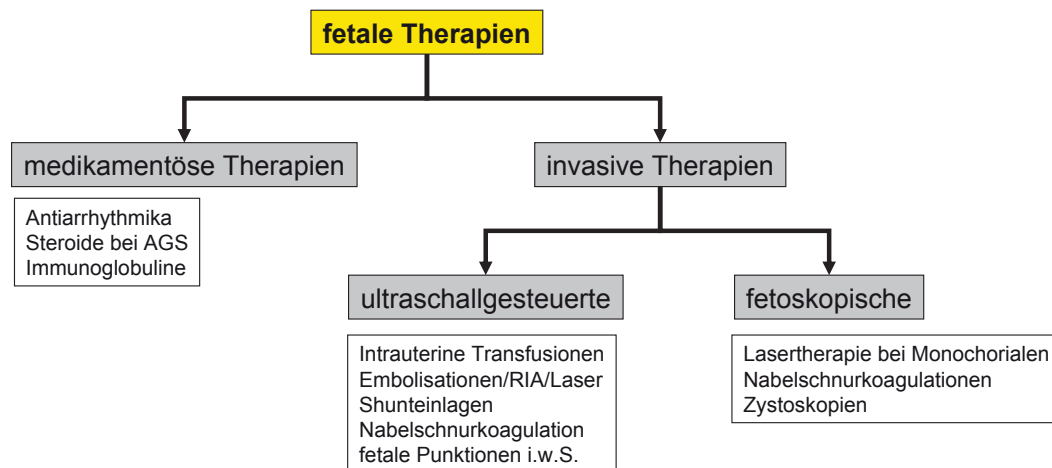


Abb. 1. Arten der fetalen Therapien

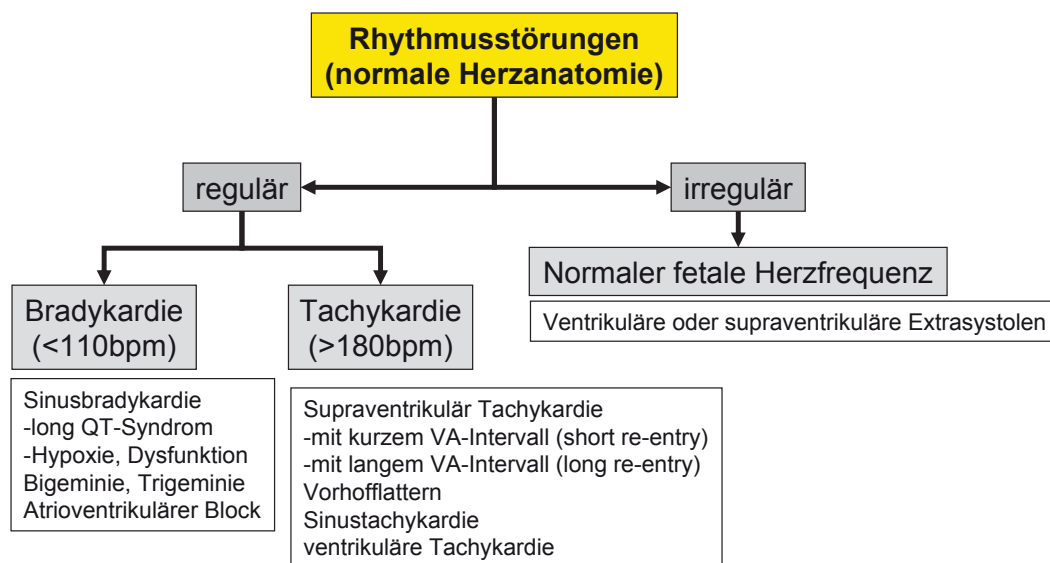


Abb. 2. Fetale Dysrhythmien

natologischen Zentrums dar wo die Reaktionswege kurz sind und die Kontakte unkompliziert gestaltet werden können. Dies garantiert auch, dass die fetalen Therapien stetig überdacht und perfektioniert werden können durch engmaschige, systematische Kontrollen des kindlichen Outcome. In Anbetracht des Umfangs haben wir dieses Thema in zwei Teile aufgeteilt. Es ist auch klar, dass wir damit nicht das ganze Spektrum des Wissens abdecken können. Wir können aber sicherlich versuchen, die nötigen Gedanken bei diesen seltenen Ereignissen nochmals Revue passieren zu lassen.

Medikamentöse fetale Therapien

Grundsätzlich unterscheiden wir medikamentöse und invasive Therapien (Abb. 1). Die transplazentaren, medikamentösen Therapien haben eine lange Tradition insbesondere in der Behandlung von gewissen Formen von fetalen Herzrhythmusstörungen, Immuntherapie infolge fetaler Alloimmunthrombozytopenie oder beim adrenogenitalen

Syndrom. Die Immunglobulintherapie bei CMV-Infektion wird heute – nach initial interessanten Resultaten – wieder etwas kritischer betrachtet.

Fetale Herzrhythmusstörungen

Die Auskultation der kindlichen Herztöne während den Schwangerschaftskontrollen stellt die Basis der Erfassung von Rhythmusstörungen (Dysrhythmien) dar. (Abb. 2) Daneben verlangen anamnestische Besonderheiten wie gewisse rheumatologische Erkrankungen, gezielte Screeninguntersuchungen um Störungen frühzeitig zu erfassen. Dazu gehört z.B. der systemische Lupus erythematoses, welcher oft mit positiven anti-Ro/anti-LA (anti-SSA/SSB) Antikörpern assoziiert ist. Diese können zu einem kongenitalen Herzblock führen.

Mittels Echokardiographie sollten bei Dysrhythmien primär strukturelle Herzfehlbildungen ausgeschlossen werden. Im Folgenden befassen wir uns mit strukturell nor-

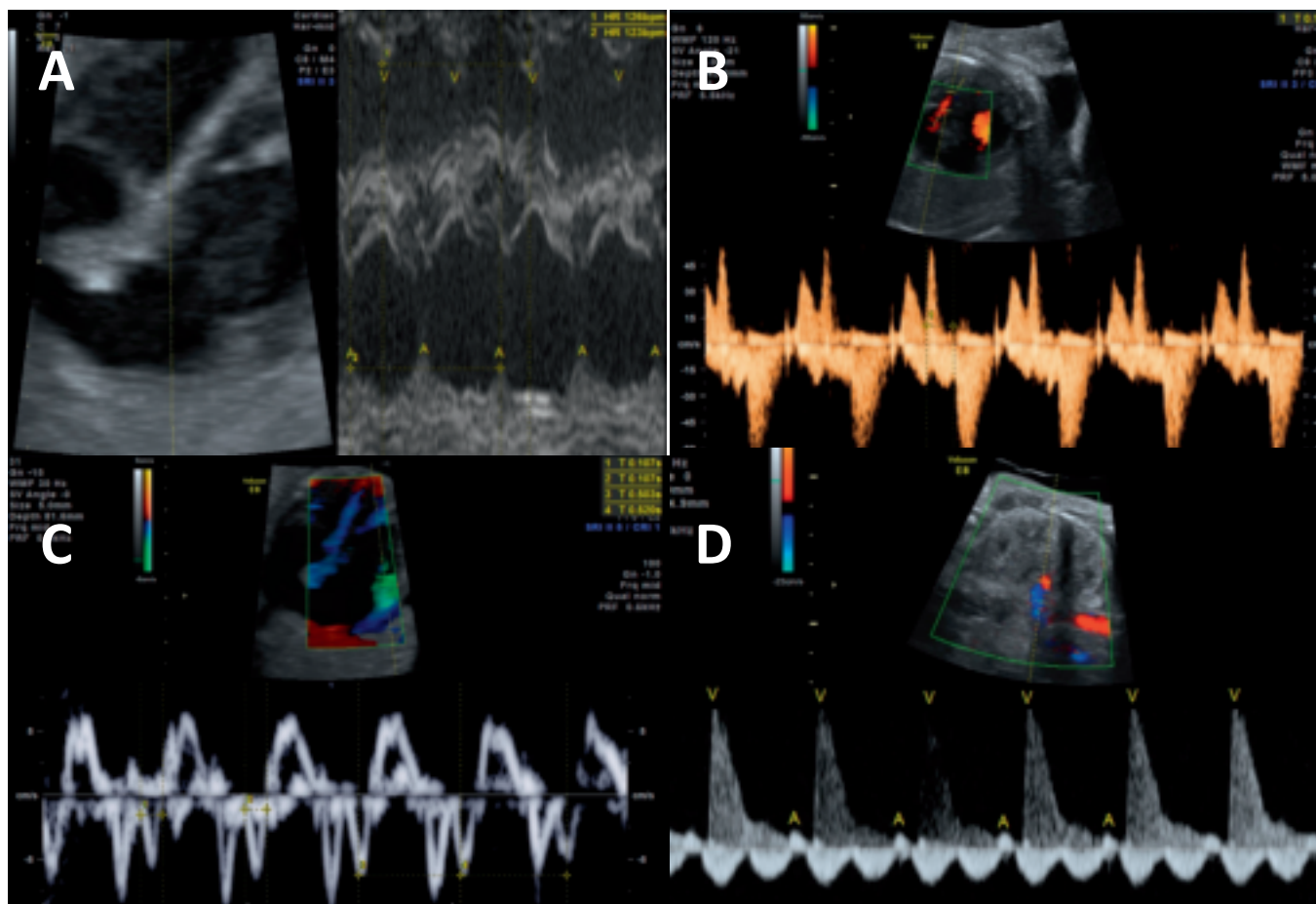


Abb. 3. Echokardiographische Verfahren – (A) M-mode Verfahren zur simultanen Aufzeichnung der atrialen und ventrikulären Wandbewegungen; (B) PW-Doppler, hier im Bereiche des linksventrikulären Ein- und Ausflusstraktes (Berechnung des „mechanischen“ AV-Intervalls); (C) TDI (Tissue Doppler Imaging) Aufzeichnung der myokardialen Wandbewegungen, (D) gleichzeitige Aufzeichnung der arteriellen und venösen Muster, hier auf Höhe der Nierenarterie/-vene. Eignet sich die re-entry Mechanismen zu studieren, hier abgebildet eine long VA-Tachykardie ($VA:AV > 1$). V Ventrikelkontraktion, A atriale Kontraktion

malen Herzen. Funktionell kann das Herz mit M-mode Verfahren (Abb. 3A), PW-Doppler (Abb. 3B/D) und Tissue Doppler Imaging (TDI) (Abb. 3C) studiert werden. Leider ist es im Moment noch nicht routinemässig möglich, einen QRS-Komplex oder eine QT-Strecke zu messen. Die „mechanische“ AV-Überleitungszeit, eine Ap-

proximation der PQ-Zeit im EKG, kann mit den erwähnten Verfahren (Abb. 3B/C) bestimmt werden und wird gebraucht um Frauen mit kardiotoxischen Antikörpern zu überwachen. Der zeitliche Zusammenhang zwischen den atrialen (A) und ventrikulären (V) Kontraktionen kann ebenfalls hilfreich sein in der Klassifizierung der supra-

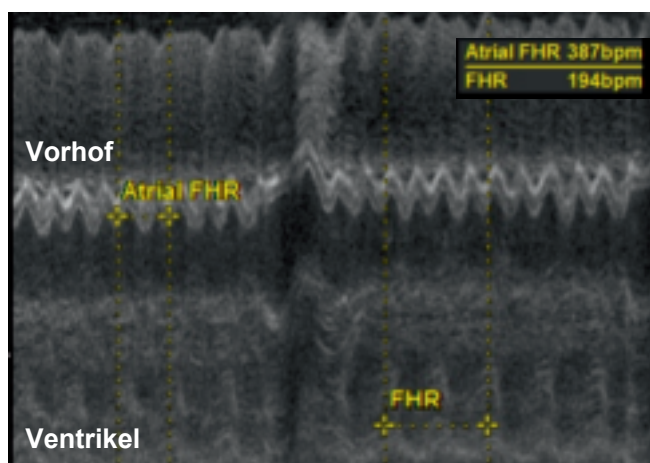


Abb. 4. Vorhofflattern mit 2:1 Blockierung – M-mode bei Vorhofflattern. Der Vorhof schlägt mit einer Frequenz von 387 bpm. Nur jeder 2. Schlag wird durchgelassen so dass der Ventrikel mit einer Frequenz von 194 bpm zu kämpfen hat. Das Kind war in diesem Fall hydropisch

ventrikulären Tachykardien (SVT) welche oft (in 90 %) durch re-entry Mechanismen via akzessorische Bahnen verursacht werden. Dies kann durch simultane Ableitung z.B. der Nierengefäße, zwischen V. cava subclavia und Aorta oder zwischen A. und V. pulmonaris geschehen. Bei der klassischen SVT ist die Zeit zwischen V zu A kurz (kürzer als von A zu V) (Abb. 3D) während bei den selteneren Formen von Tachykardien (ektopye Vorhofflattern) oder bei der permanent junctional reciprocating tachycardia (PJRT) die VA-Zeit länger ist (long VA-Tachykardien). Verglichen mit der SVT liegt beim Vorhofflattern die Vorhoffrequenz bei 300–500 bpm mit einer niedrigeren Ventrikelfrequenz bedingt durch einen protektiven AV-Knoten. Oft liegt eine 2:1 Blockierung vor (Abb. 4), kann aber auch variieren. Bei einer 1:1-Überleitung oder bei einer persistierenden Ventrikelfrequenz >210–220 bpm kommt es wegen einer kritischen Verkürzung der Diastole zu einer Rechtsherzinsuffizienz. Die Folge davon ist meist ein Hydrops fetalis mit Kardiomegalie und AV-Klappeninsuffizienz. Spätestens dann

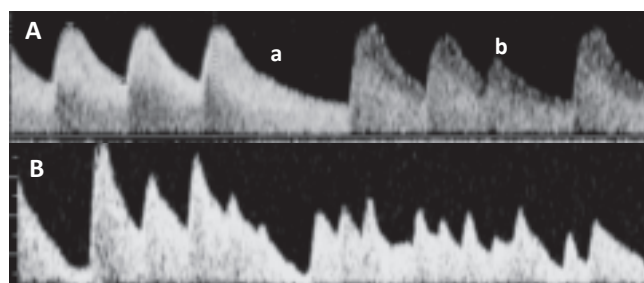


Abb. 5. supraventrikuläre Extrasystolen – Doppler der Nabelschnurgefäße. A, supraventrikuläre Extrasystolen: (a) geblockte SVES mit kompensatorischer Pause; (b) fortgeleitete Extrasystole. B, chaotischer Herzrhythmus

sollte eine antiarrhythmische Therapie eingeleitet werden. Diese gehört ganz klar in die Hand erfahrener Spezialisten welche auf der Basis der zugrundeliegenden Ursache der Tachykardie die adäquate Medikation unter stationären Bedingungen und intensiver Überwachung von Mutter und Kind initiieren.

Die häufigste Ursache für eine unregelmässige Herzfrequenz sind Extrasystolen, meist supraventrikuläre (SVES). Nur selten (<5 %) können SVES Tachykardien triggern. Falls bradykarde Rhythmen beobachtet werden ist es wichtig, einen Herzblock auszuschliessen. SVES können peripher fortgeleitet oder geblockt erscheinen (Abb. 5 A); sie können auch häufiger auftreten (bigeminus, trigeminus) bis hin zu Salven welche dann einen chaotischen Rhythmus verursachen (Abb. 5 B). Die Differenzierung einer Bradykardie infolge eines AV-Blocks oder geblockten SVES ist wichtig, stellt aber eine Herausforderung an den Untersucher dar. Im Falle von Bradykardie bei geblockten ES kann man beruhigt sein da diese in der Regel problemlos toleriert werden. Anders bei den Überleitungsstörungen auf Höhe des AV-Knotens. Diese werden in 3 Grade unterschieden. Der erste Grad (AV I) kann nur diagnostiziert werden wenn man die AV-Überleitungszeit misst (Abb. 3 B/C). AV-Zeiten <140ms werden als normal erachtet. Die fetale Herzfre-

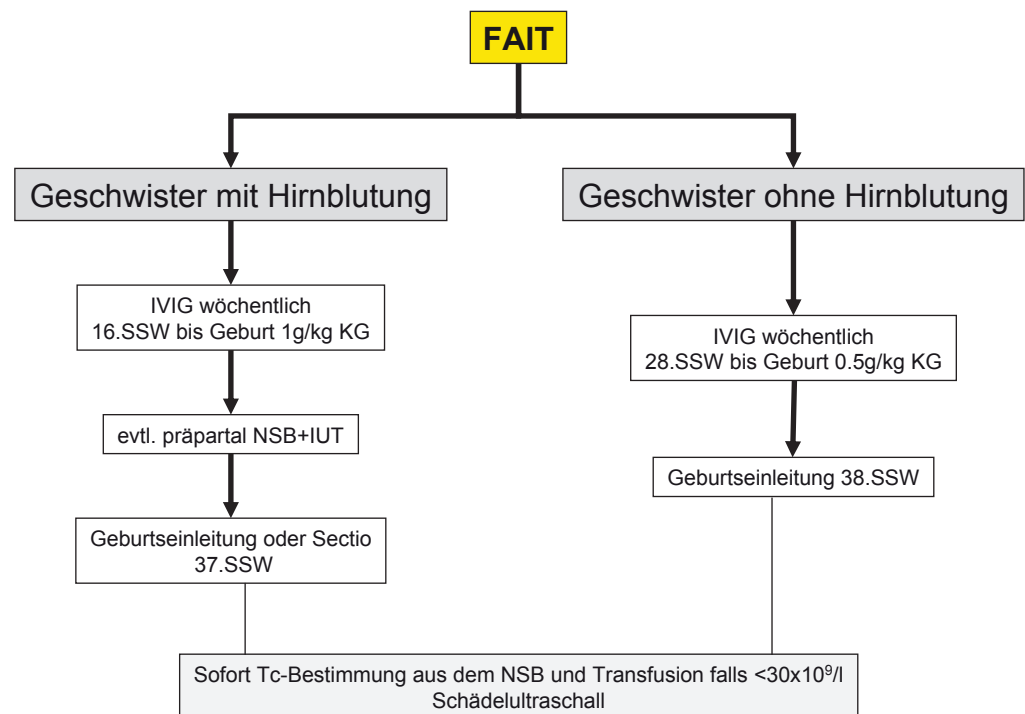


Abb. 6. Perinatales Management von Frauen mit Zustand nach FAIT

FAIT, Fetale Alloimmunthrombozytopenie. NSP, Nabelschnurpunktion. IUT, intrauterine Transfusion

quenz ist i.d.R. normal. Beim AV-Block II werden zwei Typen unterschieden. Typ I (Wenckebach) mit progressiver Verlängerung der AV-Zeit welche zu einem unregelmässigen Rhythmus führt und Typ II (Mobitz) wo Vorhofkontraktionen variabel weitergeleitet werden. Bei den weitergeleiteten Schlägen ist die AV-Zeit normalerweise konstant und die Schläge werden oft in einem Verhältnis von 2:1 übergeleitet. Beim AV-Block III schlagen die Vorhöfe und die Kammern unabhängig voneinander. Dieser stellt auch den terminalen Zustand der inflammatorischen Reaktion im AV-Knoten dar bedingt durch die kardiotoxischen Antikörper.

Die medikamentöse Therapie dieser Rhythmusstörungen basiert sehr viel auf den Erfahrungen der pädiatrischen Kardiologen und weniger auf randomisierten Studien bei schwangeren Frauen. Während bei den Sinusbradykardien und geblockten SVES meist keine Therapie nötig ist oder beim immunologischen AV-Block III keine mehr möglich ist, sollten bei den tachykarden Störungen und den immunologischen AV-Blocks I und II eine solche erwogen werden. Ausschlaggebend für die Wahl des Medikamentes ist neben dem Typ der Tachykardie auch, ob der Fetus bereits hydropisch ist oder nicht. Die wichtigsten Medikamente sind Digoxin, Flecainid, Sotalol, Propafenolol, und Amiodaron welche alleine oder gelegentlich

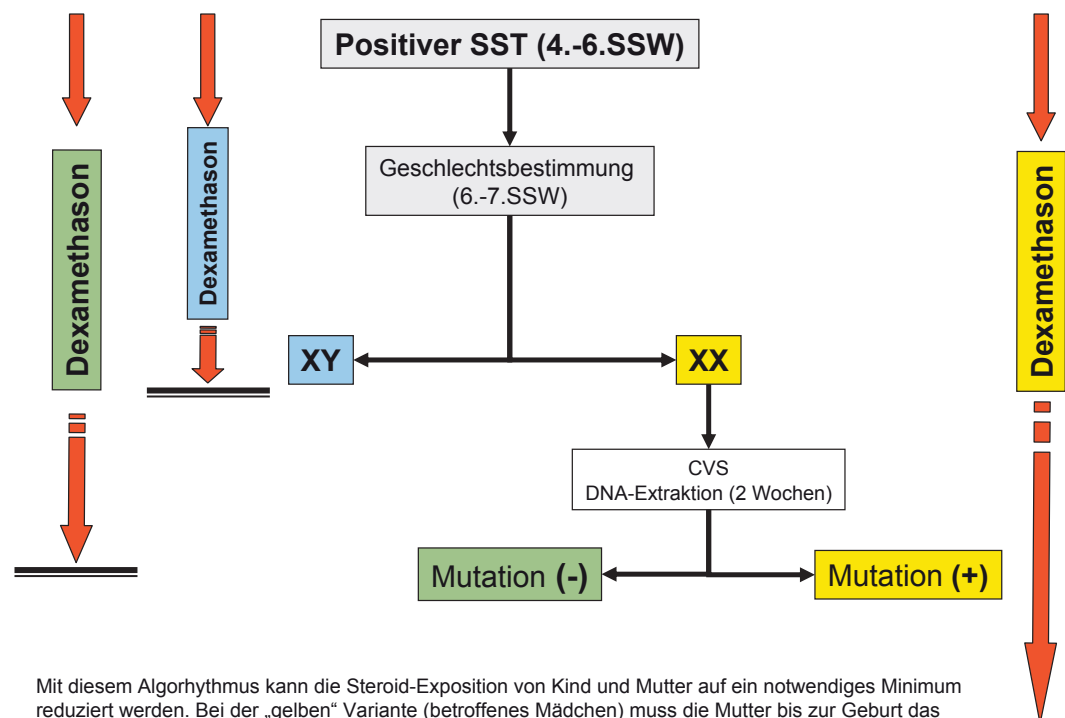


Abb. 7. Management bei V.a. AGS-Syndrom

Mit diesem Algorithmus kann die Steroid-Exposition von Kind und Mutter auf ein notwendiges Minimum reduziert werden. Bei der „gelben“ Variante (betroffenes Mädchen) muss die Mutter bis zur Geburt das Dexamethason einnehmen

auch in Kombination verabreicht werden müssen. Selten muss auch direkt fetal therapiert werden. Bei den immunologischen AV-Blockierungen kann die Gabe von plazentagängigen Steroiden (Dexamethason, Betamethason) den inflammatorischen, destruktiven Prozess im AV-Knoten bremsen wenn auch die Daten diesbezüglich sehr kontrovers sind und die Nebenwirkungen auf Mutter und Kind nicht zu vernachlässigen sind.

Fetale Alloimmunthrombozytopenie (FAIT)

Diese Problematik stellt das Äquivalent der Sensibilisierung bei rhesusnegativen Frauen dar aber bezogen auf die fetalen Thrombozyten. Die Mutter entwickelt IgG Alloantikörper gegen paternal vererbte, humane Plättchenanti-

gene (HPA). Diese sind plazentagängig und auf der fetalen Seite kommt es zur Destruktion der Thrombozyten. Die resultierende Thrombozytopenie kann zu Blutungen, meist Hirnblutungen, führen. Im Gegensatz zur Rhesus-sensibilisierung kann bereits das erste Kind betroffen sein. Die Diagnose wird meist erst postnatal gestellt. FAIT ist die häufigste Ursache von fetalen und neonatalen Hirnblutungen mit teilweise schwerwiegenden Konsequenzen in beinahe einem Drittel der Fälle. Da es kein Screening nach HPA-Antikörpern gibt, ist die tatsächliche Inzidenz einer FAIT schwer abzuschätzen. Das Wiederholungsrisiko einer Hirnblutung ist sehr hoch (gegen 80 %) und darum sollten alle Kinder mit Thrombozytopenie und/oder Hirnblutungen postpartal nach HPA-Antikörpern getestet werden mit HPA-Typisierung des Vaters und HPA-Antikörpersuche (MAIPA-Test) bei der Mutter. Das ist auch

Kernaussagen

- Alle intrauterinen Therapien gehören in die Hände erfahrener Fetalmediziner
- Die Auskultation der fetalen Herztöne gehört zum zentralen Screening nach Dysrhythmien. Bei Rhythmusstörungen sollte eine fetale Echokardiographie indiziert werden
- Gewisse internistische bzw. rheumatologische Erkrankungen sind mit Autoantikörpern (SSA/SSB Ak) assoziiert. Diese können zu einem kongenitalen Herzblock führen. Regelmässige Messung der mechanischen AV-Überleitungszeit ist imperativ in der Überwachung dieser Feten
- Bei Zustand nach kindlicher Hirnblutung in einer Vorschwangerschaft sollte immer auch eine fetale Alloimmunthrombozytopenie als mögliche Ursache erwogen werden und entsprechende Abklärungen vor einer nächsten Schwangerschaft veranlasst werden. Die Therapie der Wahl ist heute die Verabreichung von Immunglobulinen
- Alle Mädchen mit Virilisierungszeichen bei der Geburt müssen sauber abgeklärt werden. Bei Hinweisen auf ein AGS muss das mutierte Gen gesucht werden um bei einer nächsten Schwangerschaft ein effizientes und zeitnahes Handeln zu gewährleisten

sehr nützlich für die präkonzeptionelle Beratung. Bei einem homozygoten Vater für das entsprechende HPA-Antigen ist das Wiederholungsrisiko 100 %, 50 % bei Heterozygotität. Interessanterweise kann das HPA-1a bereits nicht-invasiv ab der 9. Woche im mütterlichen Blut getestet werden. Die anderen Antigene kann man mittels PCR an Amniozyten ab der 18. Woche bestimmen lassen. Eine CVS wird nicht empfohlen da es zu einer stärkeren maternalen Sensibilisierung kommen kann.

Heutzutage wird ein nichtinvasives Management bevorzugt welches sich v.a. auf die Gabe von intravenösem Immunglobulin in wöchentlichen Applikationen stützt. Eine der grössten Erfahrungen auf diesem Gebiet stammt aus der Universität Leiden in Holland. Von dort stammt auch die Flowchart (Abb. 6). Auch diese Frauen gehören in ein Zentrum da die Therapien selten ergänzt werden müssen mit Steroiden (Prednison) oder doch vereinzelt auch invasive Kontrollen mittels Cordozentesen zur Kontrolle und Verabreichung von Thrombozyten. Auch hier ist die Geburt im Zentrum wichtig. Obwohl eine vaginale Geburt auch propagiert wird, machen wir meines Erachtens Sectioes für viel weniger als das. Die Option besteht aber bei dringendem Wunsch. Bei Zustand nach Kind mit Hirnblutung wäre eine Kontrolle der Thrombozyten mittels Cordozentese in Sectiobereitschaft (und Transfusionsbereitschaft) wichtig.

Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Das AGS ist ein autosomal rezessives Erbleiden welches meist bedingt ist durch eine Störung der 21-Steroidhydroxylase. Sowohl die Glucocorticoid- (Cortisol) wie auch die Mineralocorticoidsynthese (Aldosteron) sind gestört. Durch das Fehlen von Cortisol kommt es zu einer Steigerung der Synthese von Androgenen über eine fehlende negative Rückkoppelung auf das ACTH. Dadurch produziert die Nebenniere vermehrt Androgene welche in der vulnerablen Phase der Entwicklung der äusseren Geschlechtsmerkmale d.h. zwischen der 7.–12. Woche, zur Virilisierung der Mädchen führt. Es ist naheliegend, dass man auf die Idee kommt, durch eine frühe (ab pos. Schwangerschaftstest) maternale Applikation von plazentagängigen Steroiden (Dexamethason oder Betamethason) die Produktion der Androgene zu unterdrücken und somit die Virilisierung eines Mädchens zu verhindern oder abzuschwächen. Dabei müssen einige grundsätzliche Punkte durchdacht werden. Eine Therapieoption stellt

sich nur, wenn der Fetus weiblich ist und der Enzymdefekt bekannt und vererbt worden ist. Somit basiert das Vorgehen auf einer sorgfältigen, humangenetischen Aufarbeitung des bereits betroffenen Geschwister und der Eltern. Die Variabilität des Genlokus auf Chromosom 6p21, auf welchem sich das mutierte Gen befindet, ist ausgesprochen komplex. Im Wissen der Mutation (oder Mutationen) kann auch danach gesucht werden wenn der Fetus weiblich ist. Heutzutage kann bereits ab 6 Wochen mittels nichtinvasiver Verfahren (direkt aus dem mütterlichen Blut) fetale Y-DNA gesucht werden. Eine CVS mit molekulargenetischer Suche nach der bekannten Mutation im Falle eines Mädchens wäre der nächste Schritt.

Im Rahmen dieser Abklärungen muss die Mutter unter Steroiden (Dexamethason) stehen und diese auch weiternehmen beim Nachweis der Mutation. (Abb. 7)

In letzter Zeit wird dieses Vorgehen insbesondere wegen den zum Teil hohen Nebenwirkungen hinterfragt und manche Gesellschaften handhaben diese Therapie als experimentelle welche nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden sollte. Jedenfalls ist eine ausführliche Besprechung der Vor- und Nachteile wichtig. Wichtiger erneut die präkonzeptionelle, saubere Abklärung und Beratung.

