



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Chorionizität

Abschlussbericht
des Unterausschusses
Familienplanung des
Gemeinsamen
Bundesausschusses
zum Unterthema Chorionizität
im Rahmen der Beratungen
zum „Ultraschallscreening
in der Schwangerschaft“

15. Mai 2008

© Unterausschuss Familienplanung des
Gemeinsamen Bundesausschusses

Kontaktadresse:
Gemeinsamer Bundesausschuss
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	4
2.	Abkürzungen.....	7
3.	Ablauf der Beratungen.....	8
3.1.	Antragstellung, Prioritätensetzung und Aufnahme der Beratungen	8
3.2.	Veröffentlichung, Fragenkatalog und Stellungnahmen	9
4.	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	11
4.1.	Kurzzusammenfassung des Berichtes der Themengruppe zur Nutzenbewertung einer Untersuchung auf Chorionizität.....	11
5.	Spezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der Notwendigkeit im Kontext des ambulanten Versorgungssektors	13
5.1.	Mehrlingsschwangerschaften und damit verbundene Risiken (hier entnommen aus dem Bericht der TG).....	13
5.1.1.	Literaturgewinnung und –bewertung.....	14
6.	Gesetzlich vorgegebene Rechte zur Abgabe von Stellungnahmen	15
6.1.	Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 8a SGB V.....	16
6.2.	Stellungnahme der anhöpfungspflichtigen Verbände gemäß § 92 Abs. 1b SGB V.....	16
7.	Abwägung.....	17
8.	Beschlussfassung des G-BA nach § 91 Abs. 5 SGB V und Inkrafttreten....	18
9.	Verlauf der Beratungen.....	19
10.	Anhang	20
10.1.	Beratungsantrag und Begründung zum Ultraschallscreening in der Schwangerschaft	20
10.2.	Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger	24
10.3.	Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt.....	25
10.4.	Fragenkatalog vom 11. Mai 2005	26
10.5.	Liste der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas.....	28
10.6.	Beschlussentwurf des G-BA nach § 91 Abs. 5 SGB V	30
10.7.	Tragende Gründe	32
10.8.	Nichtbeanstandung des Bundesministeriums für Gesundheit.....	36
10.9.	Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger	377
10.10.	Veröffentlichung des Beschlusses im Deutschen Ärzteblatt	388
10.11.	Bericht zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit eines Ultraschall- Screenings auf Chorionizität bei Mehrlingsschwangerschaften	399

1. Zusammenfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist das oberste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung der Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten, Krankenhäuser und Krankenkassen in Deutschland. Er bestimmt in Form von Richtlinien den Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für etwa 70 Millionen Versicherte. Der G-BA legt fest, welche Leistungen der medizinischen Versorgung von der GKV erstattet werden. Rechtsgrundlage für die Arbeit des G-BA ist das fünfte Buch des Sozialgesetzbuches (SGB V).

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) stellte mit Schreiben vom 10. Dezember 2003 einen Antrag auf Überprüfung und Anpassung des Ultraschallscreenings im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien gemäß § 135 Abs. 1 SGB V und § 25 SGB V. Das Beratungsthema wurde am 22. April 2005 im Bundesanzeiger (BAnz) veröffentlicht und am 06. Mai 2005 im Deutschen Ärzteblatt (DÄ) um damit allen Interessierten, insbesondere wissenschaftlichen Gesellschaften, Ärzteverbänden und Patientengruppen Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Das im Rahmen der Beratungen durchgeführte Stellungnahmeverfahren sowie die Auswertung systematisch recherchierter internationaler Leitlinien und HTA Berichte thematisiert verschiedene Schwerpunkte zu Inhalten und Organisation von Ultraschallscreening in der Schwangerschaft. Internationale Informationssynthesen wurden daraufhin gesichtet, ob ggf. Änderungsbedarf an den Inhalten des bestehenden Ultraschallscreening besteht.

In einer eingegangenen gemeinsamen Stellungnahme von 10 Fachverbänden (siehe Liste der Stellungnahmen Pkt. 3.2., DGGG et al.) zum Ultraschallscreening in der Schwangerschaft, wird auf die Bestimmung der Chorionizität hingewiesen, als Untersuchungsinhalt, der im Screeningprogramm neu erfasst werden sollte. Es wird gefordert, aufgrund der unterschiedlichen Risikosituation im Rahmen der Basisultraschalluntersuchung im ersten Trimenon eine Differenzierung zwischen dichorionischen und monochorionischen Zwillingen vorzunehmen. In der derzeit gültigen Fassung der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien) ist ein systematisches Screening aller Mehrlingsschwangerschaften auf Monochorionizität bisher bei der Ultraschalluntersuchung im ersten Trimenon nicht vorgesehen.

Um eine zeitnahe Umsetzung der gewonnenen Erkenntnisse und eine entsprechende Änderung der Mutterschafts-Richtlinien zu ermöglichen, wurde das Thema Chorionizität aus der Gesamtberatung zum Ultraschallscreening in der Schwangerschaft herausgelöst und eine entsprechende Teilbeschlussempfehlung vorgelegt.

Die Beratung zur Nutzenbewertung und medizinischen Notwendigkeit erfolgte ab 01. Oktober 2005 in einer sektorenübergreifenden Themengruppe (TG) des Unterausschusses (UA) Familienplanung. Laut § 15 Abs. 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) hat die nach § 14 Abs. 2 VerfO für die Bewertung einer Methode zuständige TG aufgrund eigener Recherchen den Nutzen und die medizinische Notwendigkeit zu überprüfen und über das Ergebnis einen Bericht zu erstellen. Dieser Bericht wurde in der TG erstellt und am 06. September 2007

vorgelegt (siehe Bericht zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit eines Ultraschall-Screening auf Chorionizität im Anhang Pkt. 10.11., kurz Bericht der TG) und konsentiert.

Beratungsergebnisse (hier entnommen aus dem Bericht der TG)

Zusammenfassende Bewertung zum Nutzen eines Ultraschallscreening auf Monochorionizität bei Mehrlingsschwangerschaften

1. Monochorionizität ist ein zusätzlicher Risikofaktor bei einer Mehrlingsschwangerschaft. Die Mortalität der Kinder aus monochorialen Mehrlingsschwangerschaften ist etwa um das Dreifache erhöht (Evidenzlevel II und III)
2. Durch eine Ultraschalluntersuchung im ersten Trimenon (transabdominal und/oder transvaginal) kann Monochorionizität mit ausreichender Sicherheit festgestellt werden. (Evidenzlevel II und III)
3. Für die wichtigste Komplikation der monochorialen Mehrlingsschwangerschaften, das fetofetale Transfusionssyndrom, existieren wirksame therapeutische Verfahren (Evidenzlevel I-IV), mit denen Mortalität und Morbidität gesenkt werden können.

Schlussfolgerungen des Unterausschusses Familienplanung

Mit dem Ultraschallscreening auf Monochorionizität bei Mehrlingen liegt ein diagnostischer Test mit hoher Sensitivität und Spezifität vor, der keine zusätzlichen Risiken im Vergleich zum bereits durchgeführten Ultraschallscreening beinhaltet und im gleichen Zeitraum durchgeführt werden kann. Tritt infolge von Monochorionizität ein fetofetales Transfusionssyndrom auf, existieren wirksame therapeutische Verfahren um Mortalität und Morbidität der Kinder zu senken.

Der UA Familienplanung empfiehlt, den sonografischen Ausschluss einer Monochorionizität bei Mehrlingsschwangerschaften als neuen Inhalt in die erste Ultraschallscreeninguntersuchung (9.-12. Schwangerschaftswoche) der Mutterschafts-Richtlinien aufzunehmen und den Mutterpass entsprechend anzupassen.

Umfassende Abwägung gemäß § 14 der Verfahrensordnung

Der Unterausschuss Familienplanung hat den Bericht der Themengruppe zur Beurteilung der medizinischen Notwendigkeit und zum Nutzen kritisch geprüft, umfassend beraten und das Ergebnis bestätigt.

Die Stellungnahmen der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 8a SGB V sowie der anhörungsberechtigten Verbände gemäß § 92 Abs. 1b SGB V wurden zu den vorbereiteten Entwürfen für die Beschlussunterlagen eingeholt und wurden von der Bundesärztekammer und dem Bund Deutscher Hebammen fristgerecht an den Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelt.

Die abschließenden Beratungen und die Beschlussfassung zum Ultraschallscreening auf Monochorionizität bei Mehrlingen fanden am 13. März 2008 im Gemeinsamen Bundesausschuss statt. Der Gemeinsame Bundesausschuss beschloss, Änderungen der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch sowie der Mutterschafts-Richtlinien (siehe Anhang 10.6 und 10.7) .Der vom Bundesministerium für Gesundheit nicht beanstandete Beschluss wurde am 27. Juni 2008 im Bundesanzeiger (siehe Anhang 10.2) und am 14. Juli 2008 im Deutschen Ärzteblatt (siehe Anhang 10.3) bekannt gemacht. Der Beschluss ist seit dem 28. Juni 2008 in Kraft.

2. Abkürzungen

AG	Arbeitsgruppe
BÄK	Bundesärztekammer
BAnz	Bundesanzeiger
BMG	Bundesministerium für Gesundheit ab 2006 (mit dem letzten Regierungswechsel)
BMGS	Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung bis Ende 2005
BUB	Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
DÄ	Deutsches Ärzteblatt
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EIA	Enzyme Immuno Assay, Enzym-Immunoassay
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GF	Geschäftsführung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
RCT	Randomized Controlled Trial
RKI	Robert-Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TG	Themengruppe
UA	Unterausschuss
Verfo	Verfahrensordnung (des Gemeinsamen Bundesausschusses)
WHO	World Health Organisation

3. Ablauf der Beratungen

Nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr.4 SGB V beschließt der G-BA die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten. Bei Aufnahme der Beratungen zur Überprüfung des Ultraschallscreening in der Schwangerschaft am 10. Februar 2004 wurden die Richtlinien nach § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinie) herangezogen. Danach hat der G-BA Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin zu überprüfen, ob die Kriterien des diagnostischen oder therapeutischen Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfüllt sind. Diese Verfahrensrichtlinien legen den Ablauf der Beratungen fest, beschreiben die Prüfkriterien zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit und sehen als Basis für die Entscheidungen des G-BA eine Beurteilung der vorliegenden wissenschaftlichen Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Evidenzkriterien vor.

Die Beratungen zur Nutzenbewertung und medizinischen Notwendigkeit wurden zunächst in einer Arbeitsgruppe (AG) des Unterausschusses „Familienplanung“ durchgeführt und werden seit dem 1. Oktober 2005 in einer sektorenübergreifenden Themengruppe (TG) weitergeführt.

Am 29. Mai 2006 vereinbarte die TG das Unterthema „Chorionizität“ gemeinsam mit der Stabsstelle Medizinberatung des G-BA aufzuarbeiten. Mit Fertigstellung des TG Berichts am 06. September 2007 wurden die Beratungen in der TG abgeschlossen (siehe Bericht zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit eines Ultraschallscreenings auf Chorionizität im Anhang Pkt. 10.11.). Der Unterausschuss Familienplanung hat auf der Basis des TG Berichts und nach sektorspezifischer Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext über das Ergebnis des Bewertungsverfahrens beraten und legte am 13. März 2008 dem zuständigen Beschlussgremium des G-BA einen Beschlussentwurf zur Entscheidung nach § 21 Verfo vor (siehe Anhang, Punkt 10.6.).

3.1. Antragstellung, Prioritätensetzung und Aufnahme der Beratungen

Der Antrag zur Beratung des Ultraschallscreenings insgesamt einschließlich der Antragsbegründung gemäß § 4 Abs. 1 der BUB-Richtlinie (seit dem 1. Oktober 2005 gemäß § 11 Abs. 2 der Verfo des G-BA). wurde am 10. Dezember 2003 seitens der KBV an den Bundesausschuss gestellt (Anhang Punkt 10.1.). Zunächst wurde das Thema in einer vorbereitenden Arbeitsgruppe (gemäß § 7 (4) der BUB-Richtlinie), des zuständigen Unterausschusses Familienplanung strukturiert. Im zuständigen Unterausschuss Familienplanung wurde das Thema dann am 8. März 2005 einvernehmlich priorisiert und ab dem 1. Oktober 2005 eine TG zur Bearbeitung des Themas eingerichtet. Diese TG vereinbarte in Abstimmung mit dem Unterausschuss Familienplanung, das Unterthema „Chorionizität“ aus der Gesamtberatung herauszulösen und die Beratungen zu einer Teilbeschlussempfehlung zur Chorionizität aufzunehmen.

3.2. Veröffentlichung, Fragenkatalog und Stellungnahmen

Gemäß § 6 der BUB-Richtlinie bzw. § 13 VerfO veröffentlicht der G-BA die zur Beratung anstehenden Themen im Bundesanzeiger, im Deutschen Ärzteblatt und im Internet, um insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesgesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt (Nr. 102 Ausgabe 18) erfolgte am 6. Mai 2005 (Anhang Punkt 10.3.), die Veröffentlichung im Bundesanzeiger (Nr. 76, S. 6565) erfolgte am 22. April 2005 (siehe Anhang Punkt 10.2.).

Gezielt informiert über die prioritäre Beratung des Themas „Überprüfung eines Ultraschallscreening in der Schwangerschaft“ wurden die unter Bezug auf § 92 Abs. 1b SGB V in § 134a SGB V genannten Berufsorganisationen der Hebammen und Entbindungspfleger.

Zur Strukturierung der zu erwartenden Stellungnahmen wurde von dem UA ein Fragenkatalog gemäß § 6 (3) BUB-Richtlinie (siehe Anhang Punkt 10.4.) erstellt, der allen anfragenden Institutionen zur Verfügung gestellt wurde.

Aufgrund der Veröffentlichung sind 9 Stellungnahmen eingegangen:

Institution	Absender	Bemerkungen	Eingangsdatum
1. Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik	Kettenhofweg 63 60325 Frankfurt/M hildburgwegener@aol.com Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik c/o Hildburg Wegener sprecherinnen@netzwerk-praenataldiagnostik.de		10.05.2005
2. Lebenshilfe – Bundesvereinigung Lebenshilfe für Menschen mit geistiger Behinderung e.V.	Bundesvereinigung Lebenshilfe Postfach 701163 35020 Marburg		02.06.2005
3. BVHK e. V.	Bundesverband Herzranke Kinder e.V. Kasinostr. 84 52066 Aachen		02.06.2005
4. Partnerschaft Kurfürstendamm Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe/ für Kinderheilkunde – Medizinische Genetik	Partnerschaft Kurfürstendamm 199 10719 Berlin		06.06.2005
5. AWO-Beratungsstelle für Schwangerschaftskonflikte und Familienplanung im Uniklinikum Frauenklinik Essen	Awo-Beratungsstelle im Uniklinikum Frauenklinik Hufelandstraße 55 45147 Essen		08.06.2005

3. Ablauf der Beratungen

Institution	Absender	Bemerkungen	Eingangsdatum
6. Arbeitskreises „Fetale Echokardiographie“ in der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)“	Prof. Dr. med. Rabih Chaoui Praxis für Pränatalmedizin Friedrichstr. 147 10117 Berlin		20.06.2005
7. Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM), Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe	Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch Universitätsklinikum Bonn Abteilung für Pränatale Medizin und Geburtshilfe Sigmund-Freud-Str. 25 53105 Bonn		20.06.2005
8. Gemeinsam: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) B-PG Board für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGPG) FMF-Deutschland Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) Arbeitsgemeinschaft Ultraschall (DGGG) Arbeitsgemeinschaft Maternofetale Medizin (DGGG) Arbeitsgemeinschaft leitender fetomaternal Mediziner in Deutschland Berufsverband der Frauenärzte (BVF)	Frauenklinik Barmbek-Finkenau/AK Barmbek Rübenkamp 148 22291 Hamburg		29.06.2005
9. Berufsverband der Frauenärzte e. V. (BVF)	Geschäftsstelle Postfach 200363 80003 München	Ergänzende Stellungnahme des Berufsverbandes der Frauenärzte e. V. (siehe Stellungnahme Nr. 8)	04.07.2005

4. Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Die Untersuchung auf Monochorionizität bei Mehrlingsschwangerschaften unterscheidet sich nicht hinsichtlich des Versorgungssegments (ambulante oder stationäre Einrichtung). Detaillierte Angaben zur Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit durch die Themengruppe können dem beigefügten Bericht der TG entnommen werden (siehe Anhang Pkt. 10.11.).

4.1. Kurzzusammenfassung des Berichtes der Themengruppe zur Nutzenbewertung einer Untersuchung auf Chorionizität

Im Rahmen der Beratungen zum Thema „Ultraschallscreening in der Schwangerschaft“ mit der Zielsetzung der Überprüfung und Anpassung des bestehenden Ultraschallscreening-Programms der Mutterschafts-Richtlinien an den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis wurde eine Auswertung systematisch recherchierter internationaler Leitlinien und HTA Berichte sowie ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt. Bei der Auswertung wurden verschiedene Schwerpunkte zu Inhalten und Organisation von Ultraschallscreening in der Schwangerschaft identifiziert, die eine aktuelle Bewertung erfordern.

Im Mittelpunkt steht die Frage der Detektionsraten fetaler Anomalien in Abhängigkeit von der Qualität der Ultraschall-Screeninguntersuchung (Geräte und Untersucherqualifikation).

Als umschriebenes Unterthema ergab sich die Frage der Chorionizität bei Mehrlingsschwangerschaften.

Chorionizität bei Mehrlingsschwangerschaften

Sowohl die Stellungnahmen als auch zahlreiche internationale Leitlinien enthalten die Empfehlung, bei Mehrlingen im ersten Trimenon die Anzahl der Plazentaanlagen durch Ultraschall zu bestimmen, um die besonders risikobehafteten Mehrlingsschwangerschaften mit nur einer Plazentaanlage (monochorial) frühzeitig zu erkennen und einem geeigneten Management zuzuführen. Eine schwere Komplikation dieser Schwangerschaften stellt das fetofetale Transfusionssyndrom dar, bei dem über die gemeinsamen Plazentagefäße ein Zwilling überversorgt und der andere unterversorgt wird und für beide Kinder ein hohes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko resultiert.

Mehrlingsschwangerschaften in Deutschland

Nach Daten des statistischen Bundesamtes ist in Deutschland der Anteil der Mehrlingsschwangerschaften in den letzten Jahren deutlich gestiegen (von 1991-2004 von 25 pro 1.000 Geburten auf 35,5/1.000). Der Anstieg wird insbesondere auf die zunehmende Verwendung von Maßnahmen der Kinderwunschbehandlung (Stimulation des Follikelwachstums mit und ohne Maßnahmen der künstlichen Befruchtung) zurückgeführt.

Methodik der Bearbeitung

Um die Notwendigkeit einer Aufnahme der Chorionizitätsbestimmung bei Mehrlingen als neuen Inhalt in das Ultraschallscreening zu überprüfen, beauftragte die Themengruppe die Abteilung Medizinberatung des G-BA mit einer systematischen Recherche und Bewertung der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage (siehe Bericht der TG im Anhang Pkt. 10.11.)

Ergebnisse des HTA Berichtes der Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA

Monochorionizität ist ein Risikofaktor für negative Schwangerschaftsergebnisse. Die Mortalität der Kinder aus monochorialen Mehrlingsschwangerschaften ist etwa um das Dreifache erhöht. (Evidenzlevel II und III)

Durch eine Ultraschalluntersuchung im ersten Trimenon (transabdominal und/oder transvaginal) kann Monochorionizität mit ausreichender Sicherheit festgestellt werden. (Evidenzlevel II und III)

Für die wichtigste Komplikation der monochorialen Mehrlingsschwangerschaften, das fetofetale Transfusionssyndrom, existieren wirksame therapeutische Verfahren (Evidenzlevel I-IV), mit denen Mortalität und Morbidität gesenkt werden können.

Schlussfolgerungen des Unterausschusses Familienplanung

Mit dem Ultraschallscreening auf Monochorionizität bei Mehrlingen liegt ein diagnostischer Test mit hoher Sensitivität und Spezifität vor, der keine zusätzlichen Risiken im Vergleich zum bereits durchgeführten Ultraschallscreening beinhaltet und im gleichen Zeitraum durchgeführt werden kann. Tritt infolge von Monochorionizität ein fetofetales Transfusionssyndrom auf, existieren wirksame therapeutische Verfahren zur Senkung von Mortalität und Morbidität der Kinder. Um eine zeitnahe Umsetzung der gewonnenen Ergebnisse in den Mutterschafts-Richtlinien zu ermöglichen, wurde das Thema Chorionizität aus der Gesamtberatung zum Ultraschallscreening in der Schwangerschaft herausgelöst und als Teil-Beschlussesempfehlung vorgelegt.

Fazit

Es wird empfohlen, den sonografischen Ausschluss einer Monochorionizität bei Mehrlingsschwangerschaften als neuen Inhalt in die erste Ultraschallscreeninguntersuchung (9.-12.Schwangerschaftswoche) der Mutterschafts-Richtlinien und in den Mutterpass aufzunehmen und den Mutterpass entsprechend anzupassen.

5. Spezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der Notwendigkeit im Kontext des ambulanten Versorgungssektors

Sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich findet die Untersuchung in identischer Art und Weise statt, weshalb eine sektorspezifische Bewertung des Nutzens an dieser Stelle entfallen kann. Die Notwendigkeit der Untersuchung im ambulanten Bereich ist durch den Versorgungsantrag der Mutterschafts-Richtlinien gegeben.

Die Bestimmung der Chorionizität innerhalb einer bereits etablierten Untersuchung (zum gleichen Zeitpunkt mit gleichem Gerät) kann nicht als Einführung einer völlig neuen Untersuchungsmethode bewertet werden. Es handelt sich um die alternativlose Erweiterung eines bereits bestehenden Anspruches für Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften, damit ist die Wirtschaftlichkeit gegeben.

5.1. Mehrlingsschwangerschaften und damit verbundene Risiken (hier entnommen aus dem Bericht der TG)

In den letzten Jahren ist der Anteil der Mehrlingsgeburten an allen Geburten in Deutschland deutlich gestiegen. Lag die Rate im Jahr 1991 in Deutschland noch bei 24 Mehrlingskindern je 1000 Lebend- und Totgeborene so stieg diese kontinuierlich bis zum Jahr 2004 auf 35,5, dem höchsten Wert seit 1950 (Statistisches Bundesamt 2006).

Wissenschaftliche Übersichtsarbeiten betonen, dass im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften bei Mehrlingsschwangerschaften sowohl die fetale Mortalität und Morbidität als auch die maternale Morbidität erhöht ist. Aufgrund dieser erhöhten Gefährdung von Müttern und Kindern wird in Deutschland jede Mehrlingsschwangerschaft als Risikoschwangerschaft eingestuft. Für die medizinische Betreuung der Schwangerschaft ist eine frühzeitige Einschätzung der gesundheitlichen Risiken wünschenswert. Dazu gehört das Wissen um die Chorionizität der Mehrlinge.

Bei 80% der Zwillingschwangerschaften sind die Plazenten völlig getrennt oder am Rande verschmolzen (Dichorionizität) und bei 20% der Zwillingschwangerschaften besitzen beide Föten eine gemeinsame Plazenta (Monochorionizität) (Hirtenleber-Ferber et al. 2002). Grundsätzlich sind alle dizygotischen und ca. 2/3 der monozygotischen Schwangerschaften dichorionisch. Etwa 1/3 der monozygotischen Mehrlinge sind monochorionisch (Hirtenleber-Ferber et al. 2002). Die aufgrund von assistierter Reproduktion entstandenen Mehrlingsschwangerschaften sind deswegen fast immer dichorionisch.

Die gemeinsame Versorgung durch eine Plazenta bei monochorionischen Mehrlingen führt bei ca. 90% der monochorionischen Schwangerschaften zu einer Ausprägung von gemeinsamen Plazentagefäßen, die mit einem Blutaustausch zwischen den Föten verbunden ist (Baldwin et al. 1994, Hirtenleber-Ferber et al. 2002). Die schwerste Folge einer solchen unbalancierten Zirkulation ist der intrauterine Tod eines oder beider Föten. Bei 10 bis 15% der Fälle kommt es aufgrund einer chronischen Unausgeglichenheit des Blutflusses zur Entwicklung eines Twin-To-Twin-Transfusions-Syndroms (TTTS, deutsch Feto-Fetales-Transfusions-Syndrom). Die Mortalität bei ausgeprägtem TTTS ohne Therapie liegt bei 80 bis 90% (Haverkamp et al. 2001, Hirtenleber-Ferber et al. 2002). Weitere Komplikationen von monochorionischen Schwangerschaften sind der Tod eines oder beider Föten aus unbekanntem Ursachen, Twin-Reversed-Arterial-Perfusion-Sequence (umgekehrter Blutfluss zwischen pumpendem und empfangendem Zwillings), angeborene Fehlbildungen (z.B. kongenitale Herzerkrankung, Cerebralparese) oder siamesische Zwillinge (Rao et al. 2004, Taylor M. 2006).

Eine Unterscheidung zwischen mono- und dichorionischen Schwangerschaften kann bereits im ersten Trimenon der Schwangerschaft anhand des Erscheinungsbildes der Plazenta im Ultraschall erfolgen (Hirtenleber-Ferber et al. 2002, Rao et al. 2004, Taylor M. 2006). Dieser Zeitpunkt liegt deutlich vor dem Auftreten der genannten Komplikationen. Es handelt sich daher um ein Screening aller Mehrlingsschwangerschaften auf einen Risikofaktor, bei dessen Vorliegen der weitere Schwangerschaftsverlauf besonders engmaschig überwacht werden muss.

(Literatur siehe Bericht der TG im Anhang Pkt. 10.11.)

5.1.1. Literaturgewinnung und –bewertung

Die TG führte in Zusammenarbeit mit der Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA eine systematische Recherche zum Thema „Ultraschallscreening auf Chorionizität im ersten Trimenon von Mehrlingsschwangerschaften“ durch.

Ziel der Suche war die Beantwortung der Frage, ob und wie sich ein Ultraschallscreening auf Chorionizität im ersten Trimenon von Mehrlingsschwangerschaften auf Mortalität und Morbidität während und nach der Schwangerschaft auswirkt?

Im Bericht der TG werden die Resultate der beurteilten Studien und die Studienqualität anhand oben definierter Kriterien ausführlich dargestellt.

6. Gesetzlich vorgegebene Rechte zur Abgabe von Stellungnahmen

Anhörungsberechtigte Organisation gemäß § 91 Abs. 8a SGB V

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1

10623 Berlin

Anhörungsberechtigte Organisationen nach § 92 Abs. 1b SGB V bei Entscheidungen zu den Mutterschafts-Richtlinien:

Bund Freiberuflicher Hebammen Deutschlands (BfHD) e.V.
Kasseler Str. 1 a

60486 Frankfurt

Bund Deutscher Hebammen (BDH)
Geschäftsstelle
Gartenstr. 28

76133 Karlsruhe

6.1. Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 8a SGB V

Die Bundesärztekammer begrüßt in ihrer Stellungnahme die geplante Aufnahme der sonografischen Untersuchung zur Abklärung der Chorionizität bei Mehrlingschwangerschaften als neuen Inhalt in die erste Ultraschall –Screeninguntersuchung (9.-12.Schwangerschaftswoche) und deren Verankerung in den Mutterschafts-Richtlinien und im Mutterpass.

6.2. Stellungnahme der anhörungspflichtigen Verbände gemäß § 92 Abs. 1b SGB V

Den Berufsorganisationen der Hebammen und Endbindungspfleger wurde zu den Änderungsempfehlungen der Mutterschafts-Richtlinien Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Die eingegangene Stellungnahme des Bundes deutscher Hebammen wurde ausführlich gewürdigt. Die Auseinandersetzung mit der Stellungnahme führte jedoch nicht zu einer inhaltlichen Änderung der Beschlussempfehlung.

7. Abwägung

Der UA Familienplanung hat die Berichte der TG und der AG zur Beurteilung der medizinischen Notwendigkeit und zum Nutzen sowie das Prüfergebnis zur Wirtschaftlichkeit kritisch geprüft, umfassend beraten und das Ergebnis bestätigt.

In seine umfassende sektorspezifische Beratung hat der Unterausschuss Familienplanung sowohl die auf die Veröffentlichung des Beratungsthemas hin eingegangenen Stellungnahmen, den Bericht zur Nutzenbewertung der Bestimmung der „Chorionizität“, die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit sowie die Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Hebammen und Entbindungspfleger einbezogen und kommt zu dem folgenden abschließenden Fazit:

Es liegen überzeugende Belege für den Nutzen eines Ultraschallscreening auf Chorionizität im ersten Trimenon von Mehrlingsschwangerschaften vor.

8. Beschlussfassung des G-BA nach § 91 Abs. 5 SGB V und InkrafttretenDie abschließenden Beratungen und die Beschlussfassung zum Ultraschallscreening auf Chorionizität im ersten Trimenon von Mehrlingsschwangerschaften und die Verankerung in den Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien) fanden am 13. März 2008 im Gemeinsamen Bundesausschuss statt. Der Gemeinsame Bundesausschuss beschloss, Änderungen der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien) (siehe Anhang 10.6 und 10.7). Der vom Bundesministerium für Gesundheit nicht beanstandete Beschluss wurde am 27. Juni 2008 im Bundesanzeiger (siehe Anhang 10.2) und am 14. Juli 2008 im Deutschen Ärzteblatt (siehe Anhang 10.3) bekannt gemacht. Der Beschluss ist seit dem 28. Juni 2008 in Kraft

9. Verlauf der Beratungen

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Familienplanung	Briefdatum: 10.12.2003 Postengang: 12.12.2003	Eingang des Beratungsantrages der KBV
Unterausschuss Familienplanung	10.02.2004	Festlegung im Unterausschuss als prioritär zu beratendes Thema Einsetzung der Arbeitsgruppe
Unterausschuss Familienplanung	14.12.2004	Konsentierung des Fragenkataloges
	22.04.2005	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger
	06.05.2005	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt
<p><i>Zunächst wurde das Thema in einer vorbereitenden Arbeitsgruppe des zuständigen Unterausschusses Familienplanung strukturiert und seit dem 1. Oktober 2005 eine TG zur Bearbeitung des Themas eingerichtet. Diese TG vereinbarte in Abstimmung mit dem Unterausschuss Familienplanung das Unterthema „Chorionizität“ aus der Gesamtberatung herauszulösen und die Beratungen zu einer Teilbeschlussempfehlung zur Chorionizität aufzunehmen. Ab 06. September 2007 spezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Kontext des ambulanten Vertragssektors innerhalb des Unterausschusses Familienplanung statt.</i></p>		
Themengruppe	06.09.2007	Abschluss Nutzenbewertung zum Teilthema Chorionizität
Unterausschuss Familienplanung	06.09.2007	Vorlage des Berichtes zur Nutzenbewertung eines Ultraschallscreening auf Chorionizität im ersten Trimenon von Mehrlingsschwangerschaften der sektorübergreifenden Themengruppe
Unterausschuss Familienplanung	27.11.2007	Abschlussdiskussion
Unterausschuss Familienplanung	11.03.2008	Stellungnahmeverfahren der Anhörungsberechtigten, Auseinandersetzung mit den Stellungnahmen
G-BA nach § 91 Abs. 5 SGB V	13.03.2008	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
G-BA nach § 91 Abs. 5 SGB V	27. Juni 2008	Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger
G-BA nach § 91 Abs. 5 SGB V	14. Juli 2008	Veröffentlichung des Beschlusses im Dt. Ärzteblatt

10. Anhang

10.1. Beratungsantrag und Begründung zum Ultraschallscreening in der Schwangerschaft



Kassenärztliche
Bundesvereinigung

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss Familienplanung
Auf dem Seidenberg 3 a

53721 Siegburg



Dezernat 2
Versorgungsqualität und Sicherstellung
Dr. Bernhard Gibis
Reinhardtstr. 18
10117 Berlin

Tel.: 030 / 40 05 - 1501
Fax: 030 / 40 05 - 1590
bgibis@kbv.de
www.kbv.de/qualitaet

g/mu
10. Dezember 2003

Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Kassenärztliche Bundesvereinigung beantragt die Beratung des Themas „Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft gemäß Mutterschafts-Richtlinien und Mutterpass“ in Anlehnung an die geltenden Verfahrensrichtlinien zu § 135 Abs. 1 SGB V.

Seit der Einführung von Ultraschalluntersuchungen in die Mutterschaftsvorsorge im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien haben sich vor dem Hintergrund der Entwicklungen von Medizin und Technik, der Rechtssprechung und der gesellschaftlichen Diskussion um ethische Problemfelder in der Medizin Veränderungen ergeben, die Anlass zur Beratung über eine entsprechende Anpassung der Mutterschafts-Richtlinien geben.

Eine ausführliche Darstellung der Problematik ist in der Anlage beigelegt.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Bernhard Gibis

Anlage:

Anlage

Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft gemäß Mutterschafts-Richtlinien und Mutterpass

Hintergrund

Die Vorgaben der Richtlinien und des Mutterpasses zu den Inhalten der drei Ultraschall-Screeninguntersuchungen schließen die Suche nach embryonalen/fetalen Fehlbildungen ein. Die diesbezüglichen Formulierungen lassen einen weiten Interpretationsspielraum hinsichtlich der im Rahmen des Screenings zu erkennenden Erkrankungen und Fehlbildungen zu. Eine Abgrenzung zwischen der sonografischen Kontrolle der Entwicklung von Embryo/Fetus und Plazenta gegenüber der gezielten Suche nach Fehlbildungen ist durch die geltenden Vorgaben nicht möglich. Daraus ergeben sich folgende Probleme:

- Die Richtlinien der Bundesärztekammer zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen (1) verlangen die Einwilligung der Schwangeren nach Aufklärung vor jeder Maßnahme der pränatalen Diagnostik.
- Eine Aufklärung und Einwilligung vor den drei Ultraschall-Screeninguntersuchungen der Mutterschafts-Richtlinien erfolgt in der Regel nicht. Eine Ablehnung der Untersuchungen durch die Schwangere würde nach derzeit bestehender Regelung dazu führen, dass die Vorsorgeuntersuchung nicht abgerechnet werden kann, da die Sonografie obligater Bestandteil der Untersuchungen ist. Somit kann dem Recht auf Nichtwissen nicht in angemessener Form entsprochen werden (2).
- Die überwiegende Mehrzahl der pränatal diagnostizierbaren Fehlbildungen ist nicht therapierbar und stellt die Eltern vor die Frage eines Schwangerschaftsabbruches (3).
- Dies gilt insbesondere für die Trisomie 21, die eine der wichtigsten Zielerkrankungen für pränatale Diagnostik darstellt. Das derzeit zuverlässigste sonografische Hinweiszeichen für diese Erkrankung ist die im ersten Trimenon erkennbare erweiterte Nackentransparenz (4,5). Die Vorgabe des Mutterpasses im ersten Screening („z.B. dorsonuchales Ödem“) die der Arzt anzukreuzen hat, bezieht sich auf diesen Parameter und wird als Aufforderung verstanden, rou-

tinemäßig bei allen Schwangeren diesen Marker abzuklären (ohne die Schwangere explizit über diesen Tatbestand zu informieren).

- Sonografische Auffälligkeiten führen in einem hohen Anteil der Fälle zu invasiven Eingriffen (Amniozentese bzw. Chorionzottenbiopsie), um das Vorliegen von Fehlbildungen ausschließen zu können. Die Eingriffe beinhalten ein (untersucherabhängiges) Abortrisiko (4,5).
- Die Zuverlässigkeit der sonografischen Untersuchung hinsichtlich der Erkennung von embryonalen/fetalen Fehlbildungen und Erkrankungen zeigt weite Variationen in Abhängigkeit von der Qualifikation des Untersuchers und der Gerätequalität (3,6,7).
- Die Erkennungsrate von Fehlbildungen im Rahmen eines Routinescreenings liegt bei durchschnittlich 40%, in Abhängigkeit von der Zielerkrankung auch niedriger (3,8,9). Damit ist die Mehrzahl der Fehlbildungen im Routinescreening nicht erkennbar. Diese Tatsache ist den meisten Schwangeren unbekannt, die Zuverlässigkeit des Routineultraschalls hinsichtlich der Entdeckung von Fehlbildungen wird von vielen Schwangeren (und der Öffentlichkeit insgesamt) deutlich überschätzt (3). Insbesondere die haftungsrechtlichen Konsequenzen führen zu einer Defensivmedizin mit für die Schwangerenbetreuung nachteiligen Folgen (10, 11).
- Die ethischen Aspekte einer in das Routinescreening integrierten Fehlbildungssuche (12) werden durch die Vorgaben der Richtlinien und des Mutterpasses unzureichend berücksichtigt.

Zusammenfassung

Die dargestellte Problematik erfordert eine Beratung, die insbesondere folgenden Zielen dient:

- Bessere Abgrenzung des Routinescreenings gegen Fehlbildungssuche im Rahmen der Richtlinien und des Mutterpasses.
- Entfernung des dorsonuchalen Ödems aus den Vorgaben für das erste Ultraschallscreening im Mutterpass.
- Ggf. Definition der Zielgruppe, für die im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge eine gezielte Fehlbildungsdiagnostik angeboten werden soll.

- Überprüfung und ggf. Änderung der bestehenden Qualitätssicherungsmaßnahmen.

 - **Literatur**
- (1) Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen, Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, Dt. Ärzteblatt 95 (1998) A-3236-3242
 - (2) Francke R, Regenbogen D. Der Schutz des Selbstbestimmungsrechts der Frau bei der Betreuung nach den Mutterschafts-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik : Rundbrief 13, Sonderheft Rechtsgutachten zur Betreuung schwangerer Frauen nach den Mutterschaftsrichtlinien. März 2002
 - (3) Bricker L et al. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. Health Technology Assessment 2000; Vol. 4: No. 16. <http://www.nchta.org/fullmono/mon416.pdf>
 - (4) Wald NJ et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technology Assessment 2003; Vol. 7: No. 11. <http://www.nchta.org/fullmono/mon711.pdf>
 - (5) First trimester prenatal testing for Down syndrome using nuchal translucency. Bloomington, MN: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2002. <http://www.icsi.org/knowledge/detail.asp?catID=107&itemID=556>
 - (6) Bernaschek G, Stuempflen I, Deutinger J. The influence of the experience of the investigator on the rate of sonographic diagnosis of fetal malformations in Vienna. Prenat Diagn. 1996 Sep;16(9):807-11
 - (8) Queisser-Luft A. et al. Prenatal diagnosis of major malformations: quality control of routine ultrasound examinations based on a five-year study of 20,248 newborn fetuses and infants. Prenat Diagn. 1998 Jun;18(6):567-76.
 - (9) Hohenfellner K et al. Pre- and postpartum ultrasound examinations for diagnosis of urogenital abnormalities. Klin Padiatr. 2000 Nov-Dec;212(6):320-5.
 - (10) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Schwangerschaftsabbruch nach Pränataldiagnostik;06/03.
 - (11) Phillip, W. Aufgezwungene Pflichtenkollisionen - Frauenärzte im Konflikt. Frauenarzt; 39. Jahrgang, 10/98
 - (12) Honnefelder L. Screening in der Schwangerschaft: Ethische Aspekte. Deutsches Ärzteblatt 97, Heft 9, 3. März 2000 B-467

10.2. Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger

Bekanntmachungen

■ **Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung**

Bekanntmachung [1394 A]
des Gemeinsamen Bundesausschusses
gemäß § 91 Abs. 5
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung
gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
Vom 30. März 2005

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue oder bereits in der vertragsärztlichen Versorgung angewendete ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet gemäß § 135 Abs. 1 SGB V darüber, ob und unter welchen Vorgaben die jeweiligen Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden zu Lasten der GKV durchgeführt werden können. Der vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte Unterausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen.

Entsprechend der Festsetzung des Unterausschusses vom 8. März 2005 wird folgendes Thema beraten:

„Ultraschallscreening im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Stellungnahmen zu oben genanntem Thema sind anhand eines Fragenkataloges innerhalb einer Frist von sechs Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form einzureichen und themenbezogen an folgende Adresse zu senden:

Ultraschall@g-ba.de

Die Fragenkataloge sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Geschäftsführung

Auf dem Seidenberg 3a

53721 Siegburg

Siegburg, den 30. März 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Dr. jur. R. H e s s

10.3. Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 Abs. 5 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V vom 30. März 2005
Deutsches Ärzteblatt 102, Ausgabe 18 vom 06. Mai 2005, Seite A-1312 / B-1100 / C-1040

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER: Kassenärztliche Bundesvereinigung

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue oder bereits in der vertragsärztlichen Versorgung angewendete ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet gemäß § 135 Abs. 1 SGB V darüber, ob und unter welchen Vorgaben die jeweiligen Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden zulasten der GKV durchgeführt werden können. Der vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte Unterausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des Unterausschusses vom 8. März 2005 wird folgendes Thema beraten:

– „Ultraschallscreening im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesgesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Stellungnahmen zu o. g. Thema sind anhand eines Fragenkataloges innerhalb einer Frist von sechs Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form einzureichen und themenbezogen an folgende E-Mail-Adresse zu senden:
Ultraschall@g-ba.de

Die Fragenkataloge sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Geschäftsführung
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Siegburg, den 30. März 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Dr. jur. R. Hess

10.4. Fragenkatalog vom 11. Mai 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Familienplanung

Fragenkatalog zum Thema: Ultraschallscreening im Rahmen der „Mutterschafts-Richtlinien“

Vorbemerkungen

1. Maßgeblich für die Beratung des Bundesausschusses sind die wissenschaftlichen Belege (Studien), wiss. Literatur, die Sie zur Begründung Ihrer Stellungnahme anführen (bitte möglichst in Kopie). Sollten Sie einzelne Fragen nicht beantworten können, bitten wir Sie um entsprechende Kennzeichnung, auch dies ist ein wertvoller Hinweis für die Beratungen.
2. Die folgenden Fragen beziehen sich auf die derzeit gemäß Mutterschafts-Richtlinien (bzw. Mutterpass) routinemäßig durchgeführten drei Ultraschallscreeninguntersuchungen und deren Anlagen 1 a-d.

Untersuchungsziele

1. Welche Untersuchungsinhalte, Auffälligkeiten, Normabweichungen bzw. Zielerkrankungen werden bei der ersten, zweiten und dritten Ultraschallscreeninguntersuchung erfasst?
2. Mit welcher Häufigkeit sind die in Frage 1 genannten Inhalte zu erwarten?
3. Welche Testgüte (z.B. Sensitivität, Spezifität) ist bezüglich der in 1 angegebenen Inhalte beim Screening zu erwarten?
4. Wie ist der Nutzen eines Screenings auf die in 1 genannten Inhalte belegt?
5. Sind die in 1 genannten Inhalte durch die Vorgaben der Mutterschafts-Richtlinien/des Mutterpasses angemessen definiert?
6. Gibt es Untersuchungsinhalte bzw. Zielerkrankungen die ggf. neu zu den im derzeitigen Screeningprogramm benannten erfasst werden sollten? Welche sollten ggf. entfallen?
7. Ist der in den Mutterschafts-Richtlinien/im Mutterpass angegebene Zeitraum für die jeweilige Screeninguntersuchung angemessen? Wenn nein, welche Zeiträume sind zu definieren?

Aufklärung/Einwilligung/Beratung

8. Welche Vorgaben halten Sie für die Aufklärung, die Einwilligung und die Beratung der Schwangeren für angemessen?
9. Werden diese Vorgaben derzeit erfüllt?

Qualitätssicherung

10. Welche fachlichen Anforderungen sind zur Erfassung der unter Nr. 1 genannten Inhalte für die jeweilige Screeninguntersuchung zu fordern?

11. Welche gerätetechnischen Standards sind zur Erfassung der unter Nr. 1 genannten Inhalte für die jeweilige Screeninguntersuchung zu fordern?
12. Welche Standardbildeinstellungen sind zur Erfassung der unter Nr. 1 genannten Inhalte für die jeweilige Screeninguntersuchung regelhaft erforderlich?
13. Wie kann die Zahl nicht zielführender Wiederholungsuntersuchungen durch die Erstuntersucher auf ein angemessenes Maß reduziert werden?
14. Sind die durch die Mutterschafts-Richtlinien/den Mutterpass vorgegebenen Anforderungen an die Dokumentation angemessen? Wenn nein, welche Anforderungen sind aus Ihrer Sicht zu stellen?

Programmorganisation

15. Sind aus Ihrer Sicht organisatorische Änderungen des derzeitigen Screeningprogramms erforderlich? Wenn ja, welche?

Ergänzung

16. Gibt es zusätzliche Aspekte, insbesondere auch unter Berücksichtigung ethischer Fragestellungen, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

Interessenkonflikte

17. Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Stellungnahme abgeben (z.B. Verband, Institution, Privatperson) und machen Sie ggf. Angaben zu möglichen kommerziellen Interessenskonflikten Ihrer Person bzw. der Institution, für die Sie sprechen.

Schlussbemerkung

Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch eine Liste der zitierten Literatur und eine Liste der Anlagen.

10.5. Liste der Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

Institution	Absender	Bemerkungen	Eingangsdatum
1. Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik	Kettenhofweg 63 60325 Frankfurt/M hildburgwegener@aol.com Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik c/o Hildburg Wegener sprecherinnen@netzwerk-praenataldiagnostik.de		10.05.2005
2. Lebenshilfe – Bundesvereinigung Lebenshilfe für Menschen mit geistiger Behinderung e.V.	Bundesvereinigung Lebenshilfe Postfach 701163 35020 Marburg		02.06.2005
3. BVHK e. V.	Bundesverband Herzranke Kinder e.V. Kasinostr. 84 52066 Aachen		02.06.2005
4. Partnerschaft Kurfürstendamm Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe/ für Kinderheilkunde – Medizinische Genetik	Partnerschaft Kurfürstendamm 199 10719 Berlin		06.06.2005
5. AWO-Beratungsstelle für Schwangerschaftskonflikte und Familienplanung im Uniklinikum Frauenklinik Essen	Awo-Beratungsstelle im Uniklinikum Frauenklinik Hufelandstraße 55 45147 Essen		08.06.2005
6. Arbeitskreises „Fetale Echokardiographie“ in der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)“	Prof. Dr. med. Rabih Chaoui Praxis für Pränatalmedizin Friedrichstr. 147 10117 Berlin		20.06.2005
7. Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM), Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe	Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch Universitätsklinikum Bonn Abteilung für Pränatale Medizin und Geburtshilfe Sigmund-Freud-Str. 25 53105 Bonn		20.06.2005
8. Gemeinsam: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) B-PG Board für Pränatal- und Geburtshilfe	Frauenklinik Barmbek-Finkenau/AK Barmbek Rübenkamp 148 22291 Hamburg		29.06.2005

Institution	Absender	Bemerkungen	Eingangsdatum
(DGGG) Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Ge- burtsmedizin (DGPG) FMF-Deutschland Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) Arbeitsgemeinschaft Ultraschall (DGGG) Arbeitsgemeinschaft Maternofetale Medizin (DGGG) Arbeitsgemeinschaft leitender fetomaternal Mediziner in Deutsch- land Berufsverband der Frauenärzte (BVF)			
9. Berufsverband der Frauenärzte e. V. (BVF)	Geschäftsstelle Postfach 200363 80003 München	Ergänzende Stellungnahme des Berufsverbandes der Frauenärzte e. V. (siehe Stellungnahme Nr. 8)	04.07.2005

- II. Die Änderungen der Richtlinien treten am Tag nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Siegburg, den 13. März 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

10.7. Tragende Gründe

Tragende Gründe des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Beschluss über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien: [Ultraschallscreening]

Vom 13. März 2008

1. Rechtsgrundlagen

Die Überprüfung eines Ultraschallscreening in der Schwangerschaft im Gemeinsamen Bundesausschuss erfolgt auf der Grundlage des § 135 Abs. 1 SGB V auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 10. Dezember 2003. Das Beratungsverfahren wurde auf der Basis der seinerzeit gültigen Verfahrensrichtlinie des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen am 10. Februar 2004 eingeleitet.

Bei der Entscheidungsfindung, die Bestimmung der Chorionizität bei Mehrlingschwangerschaften in die Untersuchungsinhalte der Ultraschalluntersuchung im ersten Trimenon der Schwangerschaft aufzunehmen, war die VerfO des G-BA vom 20. September 2005 (veröffentlicht im Bundesanzeiger 2005, S. 16 998) maßgeblich. Die Verfahrensschritte, welche vor In-Kraft-Treten der VerfO bereits vorgenommen wurden, wurden daraufhin überprüft, ob sie mit dieser im Einklang stehen. Die Einteilung der Publikationen nach Evidenzklassen wurde entsprechend der Klassifizierung der VerfO vorgenommen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Familienplanung berät derzeit das Thema „Ultraschallscreening in der Schwangerschaft“. Ziel der Überprüfung ist die Anpassung des bestehenden Ultraschallscreening-Programms der Mutterschafts-Richtlinien an den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse.

Das im Rahmen dieser Beratungen durchgeführte Stellungnahmeverfahren sowie die Auswertung systematisch recherchierter internationaler Leitlinien und HTA Berichte

thematisiert verschiedene Schwerpunkte zu Inhalten und Organisation von Ultraschallscreening in der Schwangerschaft.

Die Beratungen des UA Familienplanung zum Thema Ultraschallscreening sind derzeit noch nicht abgeschlossen, dabei wurde die "Chorionizität" als Teilthema identifiziert, das aus den laufenden Beratungen ausgegliedert und abschließend bearbeitet werden konnte.

Sowohl die Stellungnahmen als auch zahlreiche internationale Leitlinien enthalten die Empfehlung, bei Mehrlingen im ersten Trimenon (Schwangerschaftsdrittel) die Anzahl der Plazentaanlagen durch Ultraschall zu bestimmen, um die besonders risikobehafteten Mehrlingsschwangerschaften mit nur einer Plazentaanlage (monochorial) frühzeitig zu erkennen und einem geeigneten Management zuzuführen.

Chorionizität bei Mehrlingsschwangerschaften

Eine schwere Komplikation dieser Schwangerschaften stellt das feto-fetale Transfusionsyndrom dar, bei dem über die gemeinsamen Plazentagefäße ein Zwilling überversorgt und der andere unterversorgt wird und für beide Kinder ein hohes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko resultiert.

Mehrlingsschwangerschaften in Deutschland

Nach Daten des statistischen Bundesamtes ist in Deutschland der Anteil der Mehrlingsschwangerschaften in den letzten Jahren deutlich gestiegen (von 1991-2004 von 25 pro 1000 auf 35,5 pro 1000 Geburten). Der Anstieg wird insbesondere auf die zunehmende Verwendung von Maßnahmen der Kinderwunschbehandlung (Stimulation des Follikelwachstums mit und ohne Maßnahmen der künstlichen Befruchtung) zurückgeführt.

3. Verfahrensablauf

Um die Notwendigkeit einer Aufnahme der Chorionizitätsbestimmung bei Mehrlingen als neuen Inhalt in das Ultraschallscreening zu überprüfen, beauftragte die Themen-Gruppe die Abteilung Medizinberatung des G-BA mit einer systematischen Recherche und Bewertung der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage.

Ergebnisse des HTA Berichtes der Abteilung Medizinberatung des G-BA

1. Monochorionizität ist ein zusätzlicher Risikofaktor bei einer Mehrlingschwangerschaft. Die Mortalität der Kinder aus monochorialen Mehrlingschwangerschaften ist etwa um das Dreifache erhöht (Evidenzlevel II und III)
2. Durch eine Ultraschalluntersuchung im ersten Trimenon (transabdominal und/oder transvaginal) kann Monochorionizität mit ausreichender Sicherheit festgestellt werden. (Evidenzlevel II und III)
3. Für die wichtigste Komplikation der monochorialen Mehrlingschwangerschaften, das feto-fetale Transfusionssyndrom, existieren wirksame therapeutische Verfahren (Evidenzlevel I-IV), mit denen Mortalität und Morbidität gesenkt werden können.

4. Fazit des Unterausschusses Familienplanung

Mit dem Ultraschallscreening auf Monochorionizität bei Mehrlingen liegt ein diagnostischer Test mit hoher Sensitivität und Spezifität vor, der keine zusätzlichen Risiken im Vergleich zum bereits durchgeführten Ultraschallscreening beinhaltet und im gleichen Zeitraum durchgeführt werden kann. Tritt infolge von Monochorionizität ein feto-fetales Transfusionssyndrom auf, stehen Methoden zur Verfügung, mit denen die Prognose der betroffenen Kinder verbessert wird.

Es wird empfohlen, die sonografische Abklärung der Chorionizität bei Mehrlingschwangerschaften als neuen Inhalt in die erste Ultraschall-Screeninguntersuchung (9.-12. Schwangerschaftswoche) der Mutterschafts-Richtlinien und in den Mutterpass aufzunehmen.

Redaktionelle Änderung:

Die Beurteilung der Chorionizität setzt die sichere Diagnose einer Mehrlingschwangerschaft voraus. Aufgrund der Tatsache, dass Mehrlingsschwangerschaften im Rahmen des 1. Ultraschallscreenings eindeutig identifiziert werden, wird daher der Zusatz "V. a." an den entsprechenden Stellen gestrichen.

5. Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 8a SGB V

Die Bundesärztekammer begrüßt in ihrer Stellungnahme die geplante Aufnahme der sonografischen Untersuchung zur Abklärung der Chorionizität bei Mehrlingschwangerschaften als neuen Inhalt in die erste Ultraschall – Screeninguntersuchung (9.-12. Schwangerschaftswoche) und deren Verankerung in den Mutterschafts-Richtlinien und im Mutterpass.

6. Stellungnahme gem. § 92 Abs. 1b SGB V

Den Berufsorganisationen der Hebammen und Endbindungspfleger wurde zu den Änderungsempfehlungen der Mutterschafts-Richtlinien Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Die eingegangene Stellungnahme wurde ausführlich gewürdigt. Die Auseinandersetzung mit der Stellungnahme führte jedoch nicht zu einer inhaltlichen Änderung der Beschlussempfehlung.

Siegburg, den 13. März 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

10.8. Nichtbeanstandung des Bundesministeriums für Gesundheit

15. Mai 2008

16. Mai 2008



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn
Gemeinsamer Bundesausschuss
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Gemeinsamer Bundesausschuss				
Original: <i>W. Schmitz</i>				
Kopie: <i>Klausurartikel</i>				
Eingang: 16. Mai 2008 <i>B. 1615708</i>				
Vors.	GF	M-VL	QS-V	REFERAT
	P/Ö	Recht	FB-Med.	BEARBEITET VON
				SAUVANSCHRIFT
				POSTANSCHRIFT

213
Walter Schmitz
Rochusstraße 1, 53123 Bonn
53107 Bonn
TEL +49 (0)228 99 441-3103
FAX +49 (0)228 99 441-4924
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de
INTERNET www.bmg.bund.de

Bonn, 15. Mai 2008
AZ 213 - 44746 - 5

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 Abs. 5 SGB V vom
13.03.2008

hier: Änderung der Mutterschafts-Richtlinie:

Inhalte des 1. Ultraschallscreenings und entsprechende Mutterpassänderung
(Chorionizität)

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte Beschluss nach § 91 Abs. 5 SGB V zur Änderung der Mutterschafts-Richtlinie: Inhalte des 1. Ultraschallscreenings und entsprechende Mutterpassänderung (Chorionizität) wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Langenbacher

10.9. Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger

27. Juni 2008

■ Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung [1584 A]
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Mutterschafts-Richtlinien:
Ultraschallscreening
und Bestimmung der Chorionizität

Vom 13. März 2008

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 13. März 2008 beschlossen, die Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien) in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (BAnz. 1986, Nr. 60a) zuletzt geändert am 24. März 2003 (BAnz. S. 14906) wie folgt zu ändern:

I.

Anlage 1a wird im Abschnitt „1. Untersuchung von Beginn der 9. bis Ende der 12. Schwangerschaftswoche (SSW)“ wie folgt geändert:

1. In der dritten Zeile wird die Angabe „V.a.“ vor dem Wort „Mehrlingsschwangerschaft“ gestrichen.
2. Unter der dritten Zeile wird unter dem Aufzählungspunkt „Mehrlingsschwangerschaft ja/nein“ als Unterpunkt zu diesem Aufzählungspunkt in einer neuen Zeile eingerückt eingefügt: „- monochorial ja/nein“.

II.

Die Anlage 3 (Mutterpass) wird in den Dokumentationsübersichten „Ultraschall-Untersuchungen“ (Seite 10/11 und Seite 26/27) in dem Block I. Screening 9. bis 12. SSW wie folgt geändert:

1. In der vierten Zeile wird die Angabe „V.a.“ vor dem Wort „Mehrlinge“ gestrichen.
2. Unter der vierten Zeile wird unter dem Aufzählungspunkt „Mehrlinge: nein/ ja“ als Unterpunkt zu diesem Aufzählungspunkt in einer neuen Zeile eingerückt eingefügt: „- monochorial: nein/ ja“.

III.

Die Änderungen der Richtlinien treten am Tag nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Siegburg, den 13. März 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

H e s s

10.10. Veröffentlichung des Beschlusses im Deutschen Ärzteblatt

14. Juli 2008

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

I.11 Die neue Nummer 31 wird wie folgt neu gefasst:
„Hält ein Krankenhausarzt die Entlassung eines Patienten für möglich und ist aus seiner Sicht häusliche Krankenpflege erforderlich, kann er diese anstelle des Vertragsarztes für die Dauer bis zum Ablauf des dritten auf die Entlassung folgenden Werktags verordnen. In diesem Falle soll der Krankenhausarzt vor der Entlassung aus dem Krankenhaus rechtzeitig den weiterbehandelnden Vertragsarzt informieren.“

II. Die Änderungen treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Siegburg, den 17. Januar 2008/10. April 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Hess

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses

**über eine Änderung der Bedarfsplanungs-Richtlinie:
Berücksichtigung der gleichzeitigen Tätigkeit
als Vertragsarzt und als angestellter Arzt
in einer Vertragsarztpraxis bei der Bedarfsplanung**

Vom 10. April 2008

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 10. April 2008 beschlossen, die Richtlinie über die Bedarfsplanung sowie die Maßstäbe zur Feststellung von Überversorgung und Unterversorgung in der vertragsärztlichen Versorgung (Bedarfsplanungs-Richtlinie) in der Fassung vom 15. Februar 2007 (BAnz. 2007, S. 3491), zuletzt geändert am 20. Dezember 2007 (BAnz. 2008, S. 1146), wie folgt zu ändern:

I. In § 23 m der Richtlinie wird Satz 2 gestrichen.

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Siegburg, den 10. April 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Hess

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses

**über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien:
Ultraschall-Screening und Bestimmung der Chorionizität**

Vom 13. März 2008

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 13. März 2008 beschlossen, die Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien) in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (BAnz. 1986, Nr. 60 a), zuletzt geändert am 24. März 2003 (BAnz. 2003, S. 14906), wie folgt zu ändern:

I. Anlage 1a wird im Abschnitt „1. Untersuchung von Beginn der 9. bis Ende der 12. Schwangerschaftswoche (SSW)“ wird wie folgt geändert:

1. In der dritten Zeile wird die Angabe „V. a.“ vor dem Wort „Mehrlingsschwangerschaft“ gestrichen.
2. Unter der dritten Zeile wird unter dem Aufzählungspunkt „Mehrlingsschwangerschaft ja/nein“ als Unterpunkt zu diesem Aufzählungspunkt in einer neuen Zeile eingerückt eingefügt:
„- monochorial ja/nein“.

II. Die Anlage 3 (Mutterpass) wird in den Dokumentationsübersichten „Ultraschall-Untersuchungen“ (Seite 10/11 und Seite 26/27) in dem Block I. Screening 9.-12. SSW wie folgt geändert:

1. In der vierten Zeile wird die Angabe „V. a.“ vor dem Wort „Mehrlinge“ gestrichen.
2. Unter der vierten Zeile wird unter dem Aufzählungspunkt „Mehrlinge: nein/ja“ als Unterpunkt zu diesem Aufzählungspunkt in einer neuen Zeile eingerückt eingefügt:
„- monochorial: nein/ja“.

III. Die Änderungen der Richtlinien treten am Tag nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Siegburg, den 13. März 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Hess

37. Symposium für Juristen und Ärzte

am 10./11. Oktober 2008 in Berlin

Informationen: Kaiserin-Friedrich-Stiftung für das ärztliche Fortbildungswesen, Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin, Telefon: 0 30/30 88 89-20, Fax: 0 30/30 88 89-26, E-Mail: kfs@kaiserin-friedrich-stiftung.de, Internet: www.kaiserin-friedrich-stiftung.de. □

10.11. Bericht zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit eines Ultraschall-Screenings auf Chorionizität bei Mehrlingsschwangerschaften

(Beginn, siehe nächste Seite)



Chorionizität

Zusammenfassender Bericht
der TG Ultraschall
des Gemeinsamen
Bundesausschusses
zum Unterthema
Chorionizität im Rahmen der
Beratungen zum
„Ultraschallscreening
in der Schwangerschaft“

06. September 2007

© TG Ultraschallscreening des
Gemeinsamen Bundesausschusses

Kontaktadresse:
Gemeinsamer Bundesausschuss
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	43
1.1.	Recherchestrategie und Ergebnisse der Literaturrecherche	44
2.	Abkürzungen.....	46
3.	Ablauf der Beratungen	47
3.1.	Antragstellung, Prioritätensetzung und Aufnahme der Beratungen	47
3.2.	Veröffentlichung, Fragenkatalog und Stellungnahmen	48
4.	Methodik	51
4.1.	Informationsgewinnung zum Unterthema Chorionizität	51
5.	Hintergrund und Grundlagen	51
5.1.	Diagnostik	52
5.2.	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens	52
6.	Redaktionelle Änderung von Mutterschafts-Richtlinien und Mutterpass	53
7.	Anhang	54
7.1.	Beratungsantrag und Begründung	54
7.2.	Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger	58
7.3.	Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt.....	59
7.4.	Fragenkatalog vom 11. Mai 2005	60
7.6	Bericht der Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA.....	62

11. Zusammenfassung

Hintergrund

Der Unterausschuss Familienplanung berät zurzeit das Thema „Ultraschallscreening in der Schwangerschaft“. In der derzeit gültigen Fassung der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien) werden drei routinemäßig durchzuführende Ultraschalluntersuchungen (1.-3. Trimenon der Schwangerschaft) empfohlen. Das im Rahmen der Beratungen durchgeführte Stellungnahmeverfahren sowie die Auswertung systematisch recherchierter internationaler Leitlinien und HTA Berichte thematisiert verschiedene Schwerpunkte zu Inhalten und Organisation dieses Ultraschallscreening in der Schwangerschaft. Die internationalen Informationssynthesen wurden auch daraufhin gesichtet, ob ggf. Änderungsbedarf an den Inhalten des bestehenden Ultraschallscreening besteht.

In mehreren Leitlinien (LL) und einer eingegangenen Stellungnahme, die gemeinsam von 10 Fachverbänden abgegeben wurde (vgl. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [DGGG] et al.), zum Ultraschallscreening in der Schwangerschaft, wird auf die Bestimmung der Chorionizität hingewiesen, als Untersuchungsinhalt, der im Screeningprogramm neu erfasst werden sollte. Es wird gefordert, aufgrund der unterschiedlichen Risikosituation im Rahmen der Basisultraschalluntersuchung im ersten Trimenon eine Differenzierung zwischen dichorionischen und monochorionischen Zwillingen vorzunehmen.

Um eine zeitnahe Umsetzung dieser gewonnenen Ergebnisse in den Mutterschafts-Richtlinien zu ermöglichen, wurde das Thema Chorionizität aus der Gesamtberatung zum Ultraschallscreening in der Schwangerschaft herausgelöst und als Teil-Beschlussempfehlung vorgelegt.

Fragestellung:

„Wirkt sich ein Ultraschall-Screening auf Chorionizität im ersten Trimenon bei Mehrlingsschwangerschaften positiv auf Mortalität und Morbidität während und nach der Schwangerschaft aus?“ Daraus wiederum ergab sich folgende dreistufige Fragestellung:

1. Besteht bei monochorionischen im Vergleich zu Mehrlingsschwangerschaften mit getrennten Chorionanlagen ein höheres Risiko für ein unerwünschtes Schwangerschaftsoutcome?
2. Wie sicher kann Monochorionizität durch den Ultraschall im ersten Trimenon diagnostiziert werden?
3. Gibt es erfolgreiche Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des Twin-To-Twin-Transfusion-Syndroms (TTTS) als schwere Folge monochorionischer Schwangerschaften?

Methodik:

Es erfolgten systematische Recherchen zum medizinischen Nutzen (Übersichtsarbeiten und Primärliteratur). Die wissenschaftliche Literatur wurde nach vorab festgelegten Kriterien ausgewertet.

Um die Notwendigkeit einer Aufnahme der Chorionizitätsbestimmung bei Mehrlingen als neuen Inhalt des Ultraschallscreening zu überprüfen, beauftragte die Themen- gruppe die Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA mit einer systematischen Re- cherche und Bewertung der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage.

In die Bewertung wurden ebenfalls einbezogen: Die Stellungnahmen mehrerer Fach- verbände und Institutionen (siehe Anlage: Bericht der Abteilung Fachberatung Medi- zin des G-BA).

11.1. Recherchestrategie und Ergebnisse der Literaturrecherche

In einer umfassenden, systematischen Literaturrecherche wurden wissenschaftliche Veröffentlichungen identifiziert, die den Zusammenhang zwischen einem Ultra- schallscreening auf Monochorionizität und gesundheitlichen Folgen für die Kinder bzw. schwangeren Frauen untersuchen. Zur Beantwortung der dreistufigen Frage- stellung wurden zwei getrennte Recherchen durchgeführt. Dabei wurden in der ers- ten Recherche Studien identifiziert, die den Zusammenhang zwischen Monochorioni- zität und unerwünschten gesundheitlichen Ereignissen untersuchten, sowie Studien, die die diagnostische Qualität einer Bestimmung der Chorionizität durch den Ultra- schall im ersten Trimenon darstellten. Die zweite Recherche identifizierte Studien zu therapeutischen Verfahren zur Behandlung des TTTS, der wichtigsten Komplikation einer monochorionischen Mehrlingsschwangerschaft (siehe Anlage: Bericht der Ab- teilung Fachberatung Medizin des G-BA). Studien, die einen direkten outcomebezo- genen Vergleich von Screening vs. kein Screening thematisieren, konnten nicht ge- funden werden.

Medizinisch wissenschaftliche Grundlagen (hier entnommen aus dem Bericht der Abteilung Fachberatung Medizin)

Im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften ist bei Mehrlingsschwangerschaften so- wohl die fetale Mortalität und Morbidität als auch die maternale Morbidität erhöht. Danach sind insbesondere ein frühzeitiger Abort, fetale Wachstumsstörungen sowie eine drohende Frühgeburt die häufigsten Komplikationen, weshalb in Deutschland jede Mehrlingsschwangerschaft als Risikoschwangerschaft eingestuft wird. Für die medizinische Betreuung der Schwangerschaft ist eine frühzeitige Einschätzung der gesundheitlichen Risiken wünschenswert. Dazu gehört das Wissen um die Chorioni- zität der Mehrlinge.

Bei 20% der Zwillingsschwangerschaften besitzen beide Föten eine gemeinsame Plazenta (Monochorionizität). Grundsätzlich sind alle dizygotischen und ca. 2/3 der monozygotischen Schwangerschaften dichorionisch. Etwa 1/3 der monozygotischen Mehrlinge sind monochorionisch. Die gemeinsame Versorgung durch eine Plazenta bei monochorionischen Mehrlingen führt bei ca. 90% der monochorionischen Schwangerschaften zu einer Ausprägung von gemeinsamen Plazentagefäßen, die mit einem Blutaustausch zwischen den Föten verbunden ist. Die schwerste Folge einer solchen unbalancierten Zirkulation ist der intrauterine Tod eines oder beider Föten. Bei 10 bis 15% der Fälle kommt es aufgrund einer chronischen Unausgeglichenheit des Blutflusses zur Entwicklung eines Twin-To-Twin-Transfusions-Syndroms (TTTS, deutsch Feto-Fetales-Transfusions-Syndrom). Die Mortalität bei ausgepräg-

tem TTTS ohne Therapie liegt bei 80 bis 90%. Weitere Komplikationen von monochorionischen Schwangerschaften sind der Tod eines oder beider Föten aus unbekanntem Ursachen, Twin-Reversed-Arterial-Perfusion-Sequence (umgekehrter Blutfluss zwischen pumpendem und empfangendem Zwilling), angeborene Fehlbildungen (z.B. kongenitale Herzerkrankung, Cerebralparese) oder siamesische Zwillinge. Eine Unterscheidung zwischen mono- und dichorionischen Schwangerschaften kann bereits im ersten Trimenon der Schwangerschaft anhand des Erscheinungsbildes der Plazenta im Ultraschall erfolgen. Dieser Zeitpunkt liegt deutlich vor dem Auftreten der genannten Komplikationen. Es handelt sich daher um ein Screening aller Mehrlingsschwangerschaften auf einen Risikofaktor, bei dessen Vorliegen der weitere Schwangerschaftsverlauf besonders engmaschig überwacht werden muss.

Ergebnis der Nutzenbewertung:

Die Fragestellung wurde in einem dreistufigen Verfahren bearbeitet:

Teil A:

Besteht bei monochorionischen im Vergleich zu mehrfachchorionischen Mehrlingsschwangerschaften ein höheres Risiko für ein unerwünschtes Schwangerschaftsoutcome?

Teil B:

Wie sicher kann Monochorionizität durch Ultraschallscreening im ersten Trimenon diagnostiziert werden?

Teil C:

Gibt es erfolgreiche Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des TTTS als schwere Folge monochorionischer Schwangerschaften?

Mit dem Ultraschallscreening auf Monochorionizität bei Mehrlingen liegt ein diagnostischer Test mit hoher Sensitivität und Spezifität vor, der keine zusätzlichen Risiken im Vergleich zum bereits durchgeführten Ultraschallscreening beinhaltet und zudem im gleichen Zeitraum durchgeführt werden kann. Für einen potentiellen Schaden durch diesen zusätzlichen Untersuchungsinhalt der Ultraschalluntersuchung wurden in der ausgewählten Literatur keine Hinweise gefunden.

12. Abkürzungen

AG	Arbeitsgemeinschaft
BMG	Bundesministerium für Gesundheit ab 2006 (mit dem letzten Regierungswechsel)
BMGS	Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung bis Ende 2005
BUB	Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
QS	Qualitätssicherung
RKI	Robert-Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
TTTS	Twin-To-Twin-Transfusion-Syndrome (Feto-Fetales Transfusionssyndrom)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organisation, Genf

13. Ablauf der Beratungen

Nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr.4 SGB V beschließt der G-BA die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten. Bei Aufnahme der Beratungen zur Überprüfung eines Ultraschallscreening in der Schwangerschaft am 10. Februar 2004 wurden die Richtlinien nach § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen) herangezogen. Danach hat der G-BA Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin zu überprüfen, ob die Kriterien des diagnostischen oder therapeutischen Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfüllt sind. Diese Verfahrensrichtlinien legen den Ablauf der Beratungen fest, beschreiben die Prüfkriterien zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit und sehen als Basis für die Entscheidungen des G-BA eine Beurteilung der vorliegenden wissenschaftlichen Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Evidenzkriterien vor.

Für die Entscheidung war die VerfO des G-BA vom 20. September 05 (veröffentlicht im BAnz 2005, S. 16 998) maßgeblich. Die Verfahrensschritte, welche vor Inkrafttreten der VerfO bereits vorgenommen wurden, wurden daraufhin überprüft, ob sie mit dieser im Einklang stehen. Die Einteilung der Publikationen nach Evidenzklassen wurde an die Klassifizierung der VerfO angepasst.

Die Beratungen zur Nutzenbewertung und medizinischen Notwendigkeit wurden zunächst in einer Arbeitsgruppe (AG) des Unterausschusses Familienplanung durchgeführt und werden seit dem 1. Oktober 2005 in einer sektorenübergreifenden Themengruppe (TG) weitergeführt.

Am 29. Mai 2006 vereinbarte die TG, das Unterthema „Chorionizität“ gemeinsam mit der Stabsstelle Medizinberatung des G-BA aufzuarbeiten. Mit Vorlage des TG Berichts am 06. September 2007 wurden die Beratungen zum Unterthema Chorionizität in der TG abgeschlossen.

13.1. Antragstellung, Prioritätensetzung und Aufnahme der Beratungen

Der Beratungsantrag zum Gesamtthema Ultraschall-Screening in der Schwangerschaft wurde gemäß § 4 Abs. 1 der BUB-Richtlinie (seit dem 1. Oktober 2005 gemäß § 11 Abs. 2 der VerfO des G-BA). am 10. Dezember 2003 seitens der KBV an den Bundesausschuss gestellt. Zunächst wurde das Thema in einer vorbereitenden Arbeitsgruppe (gemäß § 7 (4) der BUB-Richtlinie), des zuständigen Unterausschusses Familienplanung strukturiert. Im zuständigen Unterausschuss Familienplanung wurde das Thema dann am 8. März 2005 einvernehmlich priorisiert und seit dem 1. Oktober 2005 eine TG zur Bearbeitung des Themas eingerichtet. Diese TG vereinbarte in Abstimmung mit dem Unterausschuss Familienplanung, das Unterthema „Chorionizität“ aus der Gesamtberatung herauszulösen und die Beratungen zu einer Teilbeschlussempfehlung zur Chorionizität aufzunehmen.

13.2. Veröffentlichung, Fragenkatalog und Stellungnahmen

Gemäß § 6 der BUB-Richtlinie bzw. § 13 VerfO veröffentlicht der G-BA die zur Beratung anstehenden Themen im Bundesanzeiger, im Deutschen Ärzteblatt und im Internet, um insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesgesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt erfolgte am 6. Mai 2005 (siehe Anhang Punkt 7.3.), die Veröffentlichung im Bundesanzeiger Nr. 76 (S. 6565) erfolgte am 22. April 2005 (siehe Anhang Punkt 7.2.).

Gezielt informiert über die prioritäre Beratung des Themas „Überprüfung eines Ultraschallscreening in der Schwangerschaft“ wurden die unter Bezug auf § 92 Abs. 1b SGB V in § 134a SGB V genannten Berufsorganisationen der Hebammen und Entbindungspfleger.

Zur Strukturierung der zu erwartenden Stellungnahmen wurde von dem UA ein Fragenkatalog gemäß § 6 (3) BUB-Richtlinie (siehe Anhang Punkt 7.4.) erstellt, der allen anfragenden Institutionen zur Verfügung gestellt wurde.

Aufgrund der Veröffentlichung sind 9 Stellungnahmen eingegangen, auf das Unterthema Chorionizität bezog sich die gemeinsame Stellungnahme von 10 Fachverbänden (siehe Nr. 8 der folgenden Tabelle).

Institution	Absender	Eingangsdatum
1. Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik	Kettenhofweg 63 60325 Frankfurt/M hildburgwegener@aol.com Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik c/o Hildburg Wegener sprecherinnen@netzwerk-praenataldiagnostik.de	10.05.2005
2. Lebenshilfe – Bundesvereinigung Lebenshilfe für Menschen mit geistiger Behinderung e.V.	Bundesvereinigung Lebenshilfe Postfach 701163 35020 Marburg	02.06.2005
3. BVHK e. V.	Bundesverband Herzranke Kinder e.V. Kasinostr. 84 52066 Aachen	02.06.2005
4. Partnerschaft Kurfürstendamm Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe/ für Kinderheilkunde – Medizinische Genetik	Partnerschaft Kurfürstendamm 199 10719 Berlin	06.06.2005
5. AWO-Beratungsstelle für Schwangerschaftskonflikte und Familien-	Awo-Beratungsstelle im Uniklinikum Frauenklinik	08.06.2005

Institution	Absender		Eingangsdatum
planung im Uniklinikum Frauenklinik Essen	Hufelandstraße 55 45147 Essen		
6. Arbeitskreises „Feta- le Echokardiographie“ in der Deutschen Ge- sellschaft für Ultraschall in der Medizin (DE- GUM)“	Prof. Dr. med. Rabih Chaoui Praxis für Präna- talmedizin Friedrichstr. 147 10117 Berlin		20.06.2005
7. Deutschen Gesell- schaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM), Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe	Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch Universitätsklinikum Bonn Abteilung für Pränatale Medizin und Geburtshilfe Sigmund-Freud-Str. 25 53105 Bonn		20.06.2005
8. Gemeinsam: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) B-PG Board für Präna- tal- und Geburtsmedizin (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Ge- burtsmedizin (DGPG) FMF-Deutschland Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) Arbeitsgemeinschaft Ultraschall (DGGG) Arbeitsgemeinschaft Maternofetale Medizin (DGGG) Arbeitsgemeinschaft leitender fetomaternal Mediziner in Deuts- land Berufsverband der Frauenärzte (BVF)	Frauenklinik Barmbek-Finkenau/AK Barmbek Rübenkamp 148 22291 Hamburg		29.06.2005

13. Ablauf der Beratungen
13.2. Veröffentlichung, Fragenkatalog und Stellungnahmen
-

Institution	Absender		Eingangsdatum
9. Berufsverband der Frauenärzte e. V. (BVF)	Geschäftsstelle Postfach 200363 80003 München	Ergänzende Stellungnahme des Berufsverbandes der Frauenärzte e. V. (siehe Stellungnahme Nr. 8)	04.07.2005

14. Methodik

Um zusätzlich zum Stellungnahmeverfahren einen Überblick zu einem ggf. notwendigen Änderungsbedarf zum Thema Ultraschall in der Schwangerschaft zu erhalten, führte die TG eine systematische Recherche nach Leitlinien und evidenzbasierten Reviews durch und unterzog diese einer systematischen Bewertung. Insbesondere sollte geprüft werden, ob aktuelle internationale Empfehlungen Inhalte für das Ultraschallscreening nennen, die bisher nicht Bestandteil der Mutterschafts-Richtlinien sind. Hier wurde das Thema Bestimmung der Chorionizität bei Mehrlingsschwangerschaften identifiziert.

Die Auswertungen wurden in der TG bewertet und dem Unterausschuss vorgestellt, dort diskutiert und konsentiert.

14.1. Informationsgewinnung zum Unterthema Chorionizität

Die TG verschaffte sich zunächst einen umfassenden Überblick über Informationssynthesen zu diesem Themenkomplex. Dazu wurden zunächst wissenschaftliche Veröffentlichungen identifiziert, die den Zusammenhang zwischen einem Ultraschallscreening auf Monochorionizität und gesundheitlichen Folgen für die Kinder untersuchen. Zur Beantwortung der oben ausgeführten dreistufigen Fragestellung wurden zwei getrennte Recherchen durchgeführt. Dabei wurden in der ersten Recherche Studien identifiziert, die den Zusammenhang zwischen Monochorionizität und unerwünschten gesundheitlichen Ereignissen untersuchten, sowie Studien, die die diagnostische Qualität einer Bestimmung der Chorionizität durch den Ultraschall im ersten Trimenon darstellten. Die zweite Recherche identifizierte Studien zu therapeutischen Verfahren zur Behandlung des TTTS.

Die systematische Literaturrecherche zielte darauf ab, den derzeit relevanten und gesicherten medizinischen Wissensstand zum Screening auf Monochorionizität zu identifizieren. Die Suchstrategie findet sich im Anhang des Berichtes der Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA (siehe Anhang Punkt 7.6.).

Die in den Stellungnahmen vertretenen Auffassungen und die benannte Literatur gingen ebenfalls in die Bewertung ein. Alle angeführten Studien wurden in den Bewertungsprozess einbezogen.

15. Hintergrund und Grundlagen

Die in den Mutterschafts-Richtlinien vorgesehenen drei routinemäßigen Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft dienen der Bestimmung des Gestationsalters, der frühzeitigen Information über das Vorliegen von Mehrlingsschwangerschaften sowie der Suche und Kontrolle von Fehlentwicklungen des Embryos. Bei der ersten Ultraschalluntersuchung (9.-12. Schwangerschaftswoche [SSW]) wird neben Lage und Vitalität dokumentiert, ob es sich um eine Ein- oder Mehrlingsschwangerschaft handelt. Aufgrund der erhöhten Gefährdung von Müttern und Kindern wird in

Deutschland jede Mehrlingsschwangerschaft als Risikoschwangerschaft eingestuft. Das Wissen um die Chorionizität, darauf verweisen wissenschaftliche Übersichtsarbeiten, ist für eine Einschätzung der gesundheitlichen Risiken hilfreich, weil die Monochorionizität als ein wesentlicher Faktor für Morbidität und Mortalität bei Mehrlingen angesehen wird. Es finden sich übereinstimmende Aussagen, dass bei monochorialen Mehrlingen ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, intrauterine Wachstumsretardierungen, feto-fetales Transfusionssyndrom und insgesamt eine erhöhte fetale Morbidität und Mortalität besteht. Dieses Kollektiv benötigt daher erhöhte Aufmerksamkeit bzw. engmaschige Kontrollen und besondere Untersuchungen. Ein systematisches Screening aller Mehrlingsschwangerschaften auf Monochorionizität wird empfohlen, ist bisher bei der Ultraschalluntersuchung im ersten Trimenon aber nicht vorgesehen.

15.1. Diagnostik

In den ausgewerteten Leitlinien findet sich übereinstimmend die Aussage, dass die Bestimmung der Anzahl der Chorionanlagen/ (Chorionizität) optimal innerhalb des ersten Trimenon zu erheben sei. Als Mittel der Bestimmung der Chorionanlagen werden mehrfach das „Twin-Peak-Sign“ bzw. synonym verwendet das „Lambda Sign“ genannt, alternativ auch die Messung der Dicke der Chorionschicht zwischen zwei Fruchtanlagen.

15.2. Zusammenfassende Bewertung des Nutzens

1. Monochorionizität ist ein zusätzlicher Risikofaktor bei einer Mehrlingsschwangerschaft. Die Mortalität der Kinder aus monochorialen Mehrlingsschwangerschaften ist etwa um das Dreifache erhöht. (Evidenzlevel II und III)
2. Durch eine Ultraschalluntersuchung im ersten Trimenon (transabdominal und/oder transvaginal) kann Monochorionizität mit ausreichender Sicherheit festgestellt werden. (Evidenzlevel II und III)
3. Für die wichtigste Komplikation der monochorialen Mehrlingsschwangerschaften, das feto-fetale Transfusionssyndrom, existieren wirksame therapeutische Verfahren (Evidenzlevel I-IV), mit denen Mortalität und Morbidität gesenkt werden können.

16. Redaktionelle Änderung von Mutterschafts-Richtlinien und Mutterpass

Die Beurteilung der Chorionizität setzt die sichere Diagnose einer Mehrlingsschwangerschaft voraus. Da Mehrlingsschwangerschaften im Rahmen des 1. Ultraschall-screenings in der 9.-12. SSW eindeutig identifiziert werden, schlägt die TG daher vor, die bisher in den Richtlinien und im Mutterpass verwendete Formulierung „Verdacht auf (V. a.) Mehrlingsschwangerschaft“ durch Streichung von „V. a.“ zu ändern.

17. Anhang

17.1. Beratungsantrag und Begründung



Kassenärztliche
Bundesvereinigung

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss Familienplanung
Auf dem Seidenberg 3 a

53721 Siegburg

Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen			
Eing. 12. DEZ. 2003			
Original Stz.	T. Döcker		
Kopie Lsg.	Vorsitzender	D. Jansen	

Dezernat 2
Versorgungsqualität und Sicherstellung
Dr. Bernhard Gibis
Reinhardtstr. 18
10117 Berlin

Tel.: 030 / 40 05 - 1501
Fax: 030 / 40 05 - 1590
bgibis@kbv.de
www.kbv.de/qualitaet

g/mu
10. Dezember 2003

Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Kassenärztliche Bundesvereinigung beantragt die Beratung des Themas „Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft gemäß Mutterschafts-Richtlinien und Mutterpass“ in Anlehnung an die geltenden Verfahrensrichtlinien zu § 135 Abs. 1 SGB V.

Seit der Einführung von Ultraschalluntersuchungen in die Mutterschaftsvorsorge im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien haben sich vor dem Hintergrund der Entwicklungen von Medizin und Technik, der Rechtssprechung und der gesellschaftlichen Diskussion um ethische Problemfelder in der Medizin Veränderungen ergeben, die Anlass zur Beratung über eine entsprechende Anpassung der Mutterschafts-Richtlinien geben.

Eine ausführliche Darstellung der Problematik ist in der Anlage beigefügt.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Bernhard Gibis

Anlage:

Anlage

Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft gemäß Mutterschafts-Richtlinien und Mutterpass

Hintergrund

Die Vorgaben der Richtlinien und des Mutterpasses zu den Inhalten der drei Ultraschall-Screeninguntersuchungen schließen die Suche nach embryonalen/fetalen Fehlbildungen ein. Die diesbezüglichen Formulierungen lassen einen weiten Interpretationsspielraum hinsichtlich der im Rahmen des Screenings zu erkennenden Erkrankungen und Fehlbildungen zu. Eine Abgrenzung zwischen der sonografischen Kontrolle der Entwicklung von Embryo/Fetus und Plazenta gegenüber der gezielten Suche nach Fehlbildungen ist durch die geltenden Vorgaben nicht möglich. Daraus ergeben sich folgende Probleme:

- Die Richtlinien der Bundesärztekammer zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen (1) verlangen die Einwilligung der Schwangeren nach Aufklärung vor jeder Maßnahme der pränatalen Diagnostik.
- Eine Aufklärung und Einwilligung vor den drei Ultraschall-Screeninguntersuchungen der Mutterschafts-Richtlinien erfolgt in der Regel nicht. Eine Ablehnung der Untersuchungen durch die Schwangere würde nach derzeit bestehender Regelung dazu führen, dass die Vorsorgeuntersuchung nicht abgerechnet werden kann, da die Sonografie obligater Bestandteil der Untersuchungen ist. Somit kann dem Recht auf Nichtwissen nicht in angemessener Form entsprochen werden (2).
- Die überwiegende Mehrzahl der pränatal diagnostizierbaren Fehlbildungen ist nicht therapierbar und stellt die Eltern vor die Frage eines Schwangerschaftsabbruches (3).
- Dies gilt insbesondere für die Trisomie 21, die eine der wichtigsten Zielerkrankungen für pränatale Diagnostik darstellt. Das derzeit zuverlässigste sonografische Hinweiszeichen für diese Erkrankung ist die im ersten Trimenon erkennbare erweiterte Nackentransparenz (4,5). Die Vorgabe des Mutterpasses im ersten Screening („z.B. dorsonuchales Ödem“) die der Arzt anzukreuzen hat, bezieht sich auf diesen Parameter und wird als Aufforderung verstanden, rou-

tinemäßig bei allen Schwangeren diesen Marker abzuklären (ohne die Schwangere explizit über diesen Tatbestand zu informieren).

- Sonografische Auffälligkeiten führen in einem hohen Anteil der Fälle zu invasiven Eingriffen (Amniozentese bzw. Chorionzottenbiopsie), um das Vorliegen von Fehlbildungen ausschließen zu können. Die Eingriffe beinhalten ein (untersucherabhängiges) Abortrisiko (4,5).
- Die Zuverlässigkeit der sonografischen Untersuchung hinsichtlich der Erkennung von embryonalen/fetalen Fehlbildungen und Erkrankungen zeigt weite Variationen in Abhängigkeit von der Qualifikation des Untersuchers und der Gerätequalität (3,6,7).
- Die Erkennungsrate von Fehlbildungen im Rahmen eines Routinescreenings liegt bei durchschnittlich 40%, in Abhängigkeit von der Zielerkrankung auch niedriger (3,8,9). Damit ist die Mehrzahl der Fehlbildungen im Routinescreening nicht erkennbar. Diese Tatsache ist den meisten Schwangeren unbekannt, die Zuverlässigkeit des Routineultraschalls hinsichtlich der Entdeckung von Fehlbildungen wird von vielen Schwangeren (und der Öffentlichkeit insgesamt) deutlich überschätzt (3). Insbesondere die haftungsrechtlichen Konsequenzen führen zu einer Defensivmedizin mit für die Schwangerenbetreuung nachteiligen Folgen (10, 11).
- Die ethischen Aspekte einer in das Routinescreening integrierten Fehlbildungssuche (12) werden durch die Vorgaben der Richtlinien und des Mutterpasses unzureichend berücksichtigt.

Zusammenfassung

Die dargestellte Problematik erfordert eine Beratung, die insbesondere folgenden Zielen dient:

- Bessere Abgrenzung des Routinescreenings gegen Fehlbildungssuche im Rahmen der Richtlinien und des Mutterpasses.
- Entfernung des dorsonuchalen Ödems aus den Vorgaben für das erste Ultraschallscreening im Mutterpass.
- Ggf. Definition der Zielgruppe, für die im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge eine gezielte Fehlbildungsdiagnostik angeboten werden soll.

- Überprüfung und ggf. Änderung der bestehenden Qualitätssicherungsmaßnahmen.

 - **Literatur**
- (1) Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen, Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, Dt. Ärzteblatt 95 (1998) A-3236-3242
 - (2) Francke R, Regenbogen D. Der Schutz des Selbstbestimmungsrechts der Frau bei der Betreuung nach den Mutterschafts-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik : Rundbrief 13, Sonderheft Rechtsgutachten zur Betreuung schwangerer Frauen nach den Mutterschaftsrichtlinien. März 2002
 - (3) Bricker L et al. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. Health Technology Assessment 2000; Vol. 4: No. 16. <http://www.nchta.org/fullmono/mon416.pdf>
 - (4) Wald NJ et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technology Assessment 2003; Vol. 7: No. 11. <http://www.nchta.org/fullmono/mon711.pdf>
 - (5) First trimester prenatal testing for Down syndrome using nuchal translucency. Bloomington, MN: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2002. <http://www.icsi.org/knowledge/detail.asp?catID=107&itemID=556>
 - (6) Bernaschek G, Stuempflen I, Deutinger J. The influence of the experience of the investigator on the rate of sonographic diagnosis of fetal malformations in Vienna. Prenat Diagn. 1996 Sep;16(9):807-11
 - (8) Queisser-Luft A. et al. Prenatal diagnosis of major malformations: quality control of routine ultrasound examinations based on a five-year study of 20,248 newborn fetuses and infants. Prenat Diagn. 1998 Jun;18(6):567-76.
 - (9) Hohenfellner K et al. Pre- and postpartum ultrasound examinations for diagnosis of urogenital abnormalities. Klin Padiatr. 2000 Nov-Dec;212(6):320-5.
 - (10) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Schwangerschaftsabbruch nach Pränataldiagnostik;06/03.
 - (11) Phillip, W. Aufgezwungene Pflichtenkollisionen - Frauenärzte im Konflikt. Frauenarzt; 39. Jahrgang, 10/98
 - (12) Honnefelder L. Screening in der Schwangerschaft: Ethische Aspekte. Deutsches Ärzteblatt 97, Heft 9, 3. März 2000 B-467

17.2. Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger

Bekanntmachungen

Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung

**Bekanntmachung [1394 A]
des Gemeinsamen Bundesausschusses
gemäß § 91 Abs. 5
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung
gemäß § 135 Abs. 1 SGB V**

Vom 30. März 2005

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue oder bereits in der vertragsärztlichen Versorgung angewendete ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet gemäß § 135 Abs. 1 SGB V darüber, ob und unter welchen Vorgaben die jeweiligen Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden zu Lasten der GKV durchgeführt werden können. Der vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte Unterausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen.

Entsprechend der Festsetzung des Unterausschusses vom 8. März 2005 wird folgendes Thema beraten:

„Ultraschallscreening im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Stellungnahmen zu oben genanntem Thema sind anhand eines Fragenkataloges innerhalb einer Frist von sechs Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form einzureichen und themenbezogen an folgende Adresse zu senden:

Ultraschall@g-ba.de

Die Fragenkataloge sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Geschäftsführung

Auf dem Seidenberg 3a

53721 Siegburg

Siegburg, den 30. März 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Dr. jur. R. H e s s

17.3. Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 Abs. 5 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V vom 30. März 2005

Deutsches Ärzteblatt 102, Ausgabe 18 vom 06.05.2005, Seite A-1312 / B-1100 / C-1040

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER: Kassenärztliche Bundesvereinigung

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue oder bereits in der vertragsärztlichen Versorgung angewendete ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet gemäß § 135 Abs. 1 SGB V darüber, ob und unter welchen Vorgaben die jeweiligen Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden zulasten der GKV durchgeführt werden können. Der vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte Unterausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des Unterausschusses vom 8. März 2005 wird folgendes Thema beraten:

– „Ultraschallscreening im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesgesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Stellungnahmen zu o. g. Thema sind anhand eines Fragenkataloges innerhalb einer Frist von sechs Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form einzureichen und themenbezogen an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

Ultraschall@g-ba.de

Die Fragenkataloge sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Geschäftsführung

Auf dem Seidenberg 3a

53721 Siegburg

Siegburg, den 30. März 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Dr. jur. R. Hess

17.4. Fragenkatalog vom 11. Mai 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Familienplanung

Fragenkatalog zum Thema: Ultraschallscreening im Rahmen der „Mutterschafts-Richtlinien“

Vorbemerkungen

3. Maßgeblich für die Beratung des Bundesausschusses sind die wissenschaftlichen Belege (Studien), wiss. Literatur, die Sie zur Begründung Ihrer Stellungnahme anführen (bitte möglichst in Kopie). Sollten Sie einzelne Fragen nicht beantworten können, bitten wir Sie um entsprechende Kennzeichnung, auch dies ist ein wertvoller Hinweis für die Beratungen.
4. Die folgenden Fragen beziehen sich auf die derzeit gemäß Mutterschafts-Richtlinien (bzw. Mutterpass) routinemäßig durchgeführten drei Ultraschallscreeninguntersuchungen und deren Anlagen 1 a-d.

Untersuchungsziele

1. Welche Untersuchungsinhalte, Auffälligkeiten, Normabweichungen bzw. Zielerkrankungen werden bei der ersten, zweiten und dritten Ultraschallscreeninguntersuchung erfasst?
2. Mit welcher Häufigkeit sind die in Frage 1 genannten Inhalte zu erwarten?
3. Welche Testgüte (z.B. Sensitivität, Spezifität) ist bezüglich der in 1 angegebenen Inhalte beim Screening zu erwarten?
4. Wie ist der Nutzen eines Screenings auf die in 1 genannten Inhalte belegt?
5. Sind die in 1 genannten Inhalte durch die Vorgaben der Mutterschafts-Richtlinien/des Mutterpasses angemessen definiert?
6. Gibt es Untersuchungsinhalte bzw. Zielerkrankungen die ggf. neu zu den im derzeitigen Screeningprogramm benannten erfasst werden sollten? Welche sollten ggf. entfallen?
7. Ist der in den Mutterschafts-Richtlinien/im Mutterpass angegebene Zeitraum für die jeweilige Screeninguntersuchung angemessen? Wenn nein, welche Zeiträume sind zu definieren?

Aufklärung/Einwilligung/Beratung

8. Welche Vorgaben halten Sie für die Aufklärung, die Einwilligung und die Beratung der Schwangeren für angemessen?
9. Werden diese Vorgaben derzeit erfüllt?

Qualitätssicherung

10. Welche fachlichen Anforderungen sind zur Erfassung der unter Nr. 1 genannten Inhalte für die jeweilige Screeninguntersuchung zu fordern?
11. Welche gerätetechnischen Standards sind zur Erfassung der unter Nr. 1 genannten Inhalte für die jeweilige Screeninguntersuchung zu fordern?

12. Welche Standardbildeinstellungen sind zur Erfassung der unter Nr. 1 genannten Inhalte für die jeweilige Screeninguntersuchung regelhaft erforderlich?
13. Wie kann die Zahl nicht zielführender Wiederholungsuntersuchungen durch die Erstuntersucher auf ein angemessenes Maß reduziert werden?
14. Sind die durch die Mutterschafts-Richtlinien/den Mutterpass vorgegebenen Anforderungen an die Dokumentation angemessen? Wenn nein, welche Anforderungen sind aus Ihrer Sicht zu stellen?

Programmorganisation

15. Sind aus Ihrer Sicht organisatorische Änderungen des derzeitigen Screeningprogramms erforderlich? Wenn ja, welche?

Ergänzung

16. Gibt es zusätzliche Aspekte, insbesondere auch unter Berücksichtigung ethischer Fragestellungen, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

Interessenkonflikte

17. Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Stellungnahme abgeben (z.B. Verband, Institution, Privatperson) und machen Sie ggf. Angaben zu möglichen kommerziellen Interessenkonflikten Ihrer Person bzw. der Institution, für die Sie sprechen.

Schlussbemerkung

Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch eine Liste der zitierten Literatur und eine Liste der Anlagen.

- 17. Anhang
- 0. 7.6 Bericht der Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA

**7.6 Bericht der Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA
(Beginn, siehe nächste Seite)**



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

UA Familienplanung

Bericht

Ultraschall-Screening im ersten Trime-
non von Mehrlingsschwangerschaften
Indikation: Monochorionizität

Auftrag von: TG Ultraschall
bearbeitet von: Dr. Hilke Bertelsmann, Anja Schwalm, Dr. Günter Wietschel
Datum: 20.07.2007

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	3
Einleitung	5
1. Methodik	8
1.1 Fragestellung	8
1.2 Konkretisierung Fragestellung A	8
1.3 Konkretisierung Fragestellung B	9
1.4 Konkretisierung Fragestellung C	9
1.5 Studientypen	9
1.6 Recherchestrategie und Ergebnisse der Literaturrecherche	9
2. Ergebnisse	13
2.1 Ergebnisse Teil A	13
2.2 Ergebnisse Teil B	32
2.3 Ergebnisse Teil C	45
3. Fazit	52
Anhang 1: Literaturverzeichnis	55
Literaturverzeichnis Einleitung	55
Literaturverzeichnis Teil A	56
Literaturverzeichnis Teil B	58
Literaturverzeichnis Teil C	60
Anhang 2: Tabellen	73
	64

Abbildungsverzeichnis

1: Entwicklung der Anteile Mehrlingsgeburten	67
2: Rechercheablauf und -ergebnisse Teil A und Teil B	72
3: Rechercheablauf und -ergebnisse zu Teil C	72
4: Ablauf des zweistufigen Literatur-Screeningverfahrens	74
5: unterschiedliche Operationalisierung der Endpunkte Mortalität (zeitlicher Bezug)	85
6: OR und 95%CI Gesamtmortalität bzw. Mortalität > 24.SSW bezogen auf Schwangerschaften	87
7: OR und 95%CI Mortalität bezogen auf Kinder	89
8: Testgüte der Ultraschall-Diagnostik	103
9: Odds Ratios der Gesamtüberlebensraten im Vergleich von Lasertherapie, Amniozentese und Septostomie	111

Tabellenverzeichnis

1: Monochorionizität als Risikofaktor, Endpunkt Mortalität.....	76
2: Testgüte des Ultraschalls im ersten Trimenon.....	94
3: Details der Ultraschall-Diagnostik.....	101
4 Monochorionizität als Risikofaktor, weitere Endpunkte.....	135
5: Behandlung TTTS, Kohorten- und Vergleichsstudien (Fallzahl > 15)	140
6: Behandlung TTTS, Fallserien	162

Abkürzungsverzeichnis

CI	Konfidenzintervall
DA	Diamniozität
DC	Dichorionizität
DC-Schwangerschaften	dichorionische Schwangerschaften
GM	Gesamtmortalität
HR	Hazard Ratio
IUT	intrauteriner Fruchttod
MA	Monoamniozität
MC	Monochorionizität
MC-Schwangerschaften	monochorionische Schwangerschaften
OR	Odds Ratio
NT	neonataler Tod
npW	negativ prädiktiver Wert
PM	perinatale Mortalität
ppW	positiv prädiktiver Wert
Se	Sensitivität
Sp	Spezifität
SSW	Schwangerschaftswoche
TTTS	Twin-To-Twin-Transfusion-Syndrom
ÜR	Überlebensrate
US	Ultraschall

Einleitung

In den letzten Jahren ist der Anteil der Mehrlingsgeburten an allen Geburten in Deutschland deutlich gestiegen. Wie Abbildung 1 zeigt lag diese Rate im Jahr 1991 in Deutschland bei 24 Mehrlingskindern je 1000 Lebend- und Totgeborene und stieg kontinuierlich bis zum Jahr 2004 auf 35,5, dem höchsten Wert seit 1950 (Statistisches Bundesamt 2006).

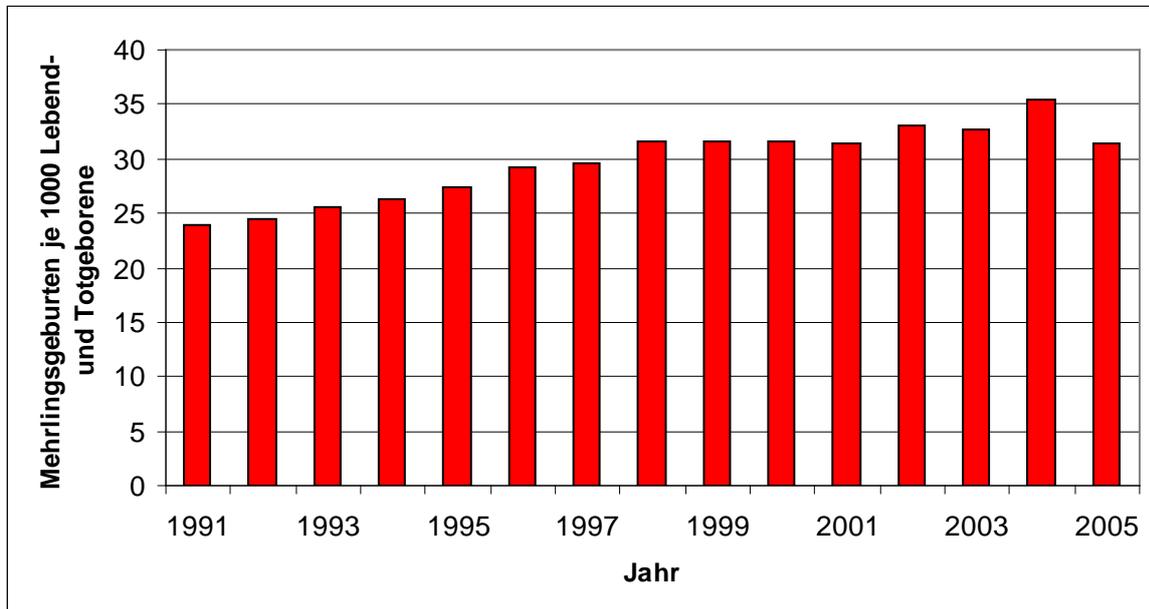


Abbildung 1: Entwicklung der Anteile Mehrlingsgeburten

(Quelle: statistisches Bundesamt 2006)

Auch in anderen westlichen Ländern nahm der Anteil der Mehrlingsgeburten zu. In den USA stieg die Rate um das 1,3fache, in England um das 4fache und in Österreich um das 2fache (Egan et al. 2004, Hirtenleber-Ferber et al. 2002, Taylor M. 2006). Diese Entwicklung wird vor allem auf die zunehmende Anwendung der assistierten Reproduktion zurückgeführt (Hirtenleber-Ferber et al. 2002, Dodd et al. 2005, Rao et al. 2004).

In den Übersichtsarbeiten von Baldwin et al. 1994, Hirtenleber-Ferber et al. 2002, Dodd et al. 2005, Rao et al. 2002 wird betont, dass im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften bei Mehrlingsschwangerschaften sowohl die fetale Mortalität und Morbidität als auch die maternale Morbidität erhöht ist. Danach sind insbesondere ein frühzeitiger Abort, fetale Wachstumsstörungen sowie eine drohende Frühgeburt die häufigsten Komplikationen. Weiterhin können kongenitale Fehlbildungen (kardiale Fehlbildungen, Neuralrohrdefekte, neurologische Störungen) und chromosomale Anomalien (z.B. Trisomie 21) häufiger auftreten (Taylor M. 2006). Bei den Müttern ist

das Risiko für Pre-Eklampsie und postpartale Blutungen um das 2fache bzw. 3fache erhöht und weitere Schwangerschaftskomplikationen wie Diabetes, Bluthochdruck oder Erbrechen können häufiger bei Mehrlingsschwangerschaften auftreten (Hirtenleber-Ferber et al. 2002, Rao et al. 2004). Mit zunehmender Anzahl der Föten steigt das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (Hirtenleber-Ferber et al. 2002).

Aufgrund dieser erhöhten Gefährdung von Müttern und Kindern wird in Deutschland jede Mehrlingsschwangerschaft als Risikoschwangerschaft eingestuft. Für die medizinische Betreuung der Schwangerschaft ist eine frühzeitige Einschätzung der gesundheitlichen Risiken wünschenswert. Dazu gehört das Wissen um die Chorionizität der Mehrlinge.

Bei 80% der Zwillingschwangerschaften sind die Plazenten völlig getrennt oder am Rande verschmolzen (Dichorionizität) und bei 20% der Zwillingschwangerschaften besitzen beide Föten eine gemeinsame Plazenta (Monochorionizität) (Hirtenleber-Ferber et al. 2002). Grundsätzlich sind alle dizygotischen und ca. 2/3 der monozygotischen Schwangerschaften dichorionisch. Etwa 1/3 der monozygotischen Mehrlinge sind monochorionisch (Hirtenleber-Ferber et al. 2002). Die aufgrund von assistierter Reproduktion entstandenen Mehrlingsschwangerschaften sind deswegen fast immer dichorionisch.

Die gemeinsame Versorgung durch eine Plazenta bei monochorionischen Mehrlingen führt bei ca. 90% der monochorionischen Schwangerschaften zu einer Ausprägung von gemeinsamen Plazentagefäßen, die mit einem Blutaustausch zwischen den Föten verbunden ist (Baldwin et al. 1994, Hirtenleber-Ferber et al. 2002). Die schwerste Folge einer solchen unbalancierten Zirkulation ist der intrauterine Tod eines oder beider Föten. Bei 10 bis 15% der Fälle kommt es aufgrund einer chronischen Unausgeglichenheit des Blutflusses zur Entwicklung eines Twin-To-Twin-Transfusion-Syndroms (TTTS, deutsch Feto-Fetales-Transfusions-Syndrom). Die Mortalität bei ausgeprägtem TTTS ohne Therapie liegt bei 80 bis 90% (Haverkamp et al. 2001, Hirtenleber-Ferber et al. 2002). Weitere Komplikationen von monochorionischen Schwangerschaften sind der Tod eines oder beider Föten aus unbekanntem Ursachen, Twin-Reversed-Arterial-Perfusion-Sequence (umgekehrter Blutfluss zwischen pumpendem und empfangendem Zwillings), angeborene Fehlbildungen (z.B. kongenitale Herzerkrankung, Cerebralparese) oder siamesische Zwillinge (Rao et al. 2004, Taylor M. 2006).

Wissenschaftliche Übersichtsarbeiten verweisen übereinstimmend darauf, dass Chorionizität ein wesentlich bestimmender Faktor für Morbidität und Mortalität bei Mehrlingen ist (Hirtenleber-Ferber et al. 2002, Rao et al. 2004, Taylor M. 2006). Eine Unterscheidung zwischen mono- und dichorionischen Schwangerschaften kann bereits im ersten Trimenon der Schwangerschaft anhand des Erscheinungsbildes der Plazenta im Ultraschall erfolgen (Hirtenleber-Ferber et al. 2002, Rao et al. 2004, Taylor M. 2006). Dieser Zeitpunkt liegt deutlich vor dem Auftreten der genannten Komplikationen. Es handelt sich daher um ein Screening aller Mehrlingsschwangerschaften auf einen Risikofaktor, bei dessen Vorliegen der weitere Schwangerschaftsverlauf besonders engmaschig überwacht werden muss.

Ein systematisches Screening aller Mehrlingsschwangerschaften auf Monochorionizität ist bisher bei der Ultraschalluntersuchung im ersten Trimenon nicht vorgesehen. In einer der eingegangenen Stellungnahmen zum Ultraschallscreening in der Schwangerschaft, wird auf die Bestimmung der Chorionizität hingewiesen, als Untersuchungsinhalt, der im Screeningprogramm neu erfasst werden sollte. Es wird gefordert, aufgrund der unterschiedlichen Risikosituation im Rahmen der Basisultraschalluntersuchung im ersten Trimenon eine Differenzierung zwischen dichorionischen und monochorionischen Zwillingen vorzunehmen. Die in diesem Zusammenhang eingereichte Literatur wurde berücksichtigt (Boynton et al. 2004).

18. Methodik

18.1 Fragestellung

Dieser systematische Literatur-Review untersucht die Fragestellung: „Wirkt sich ein US-Screening auf Chorionizität im ersten Trimenon bei Mehrlingsschwangerschaften positiv auf Mortalität und Morbidität während und nach der Schwangerschaft aus?“

Der Goldstandard zur Beantwortung dieser Frage wären kontrollierte randomisierte Studien, in denen entsprechende Endpunkte in einer Gruppe gescreenter Schwangerer und nicht-gescreenter Schwangerer miteinander verglichen werden. Weil in dieser Untersuchung bereits im Vorfeld bekannt war, dass solche Studien nicht vorliegen, wurde die Fragestellung -in Anlehnung an die Screening-Kriterien des UK National Screening Committees (<http://www.nsc.nhs.uk/pdfs/criteria.pdf>)- in einem dreistufigen Verfahren beantwortet:

Teil A:

Besteht bei monochorionischen im Vergleich zu mehrfachchorionischen Mehrlingsschwangerschaften ein höheres Risiko für ein unerwünschtes Schwangerschaftsoutcome?

Teil B:

Wie sicher kann Monochorionizität durch den US im ersten Trimenon diagnostiziert werden?

Teil C:

Gibt es erfolgreiche Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des TTTS als schwere Folge monochorionischer Schwangerschaften?

18.2 Konkretisierung Fragestellung A

In Teil A wurde die Assoziation zwischen dem im ersten Trimenon diagnostizierten Risikofaktor Monochorionizität sowie der Mortalität und Morbidität der Kinder während Schwangerschaft und Geburt untersucht. Als Studienpopulation wurden Zwillings- und Drillingsschwangerschaften definiert. Alle Studien mit Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten wie Mortalität oder schwere Fehlbildungen der Kinder (neurologische Störungen, schwere funktionelle Beeinträchtigungen) wurden eingeschlossen.

18.3 Konkretisierung Fragestellung B

In Teil B wurde die Testgüte der Ultraschalluntersuchung im ersten Trimenon untersucht. Studienpopulation waren auch hier Zwillings- und Drillingsschwangerschaften. Als Referenzstandard wurde die Inspektion bzw. die histologische Untersuchung der Plazenta nach der Geburt (postnatal) verwendet.

18.4 Konkretisierung Fragestellung C

In Teil C wurden verschiedene Behandlungsmöglichkeiten für TTTS untersucht. Um ein möglichst breites Spektrum der vorhandenen Optionen abzubilden, erfolgte keine Festlegung auf eine bestimmte Intervention bzw. Vergleichsintervention. Als Maß für die Effektivität der Interventionen wurden, soweit vorhanden, die Überlebensraten dargestellt.

18.5 Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellungen A und B wurden vergleichende experimentelle Studien und Beobachtungsstudien betrachtet. Für die Fragestellung C wurden darüber hinaus auch Fallserien identifiziert und dargestellt.

18.6 Recherchestrategie und Ergebnisse der Literaturrecherche

In einer umfassenden, systematischen Literaturrecherche wurden wissenschaftliche Veröffentlichungen identifiziert, die den Zusammenhang zwischen einem Ultraschall-Screening auf Monochorionizität und gesundheitlichen Folgen für die Kinder untersuchen. Zur Beantwortung der dreistufigen Fragestellung wurden zwei getrennte Recherchen durchgeführt. Dabei wurden in der ersten Recherche Studien identifiziert, die den Zusammenhang zwischen Monochorionizität und unerwünschten gesundheitlichen Ereignissen untersuchten, sowie Studien, die die diagnostische Qualität einer Bestimmung der Chorionizität durch den Ultraschall im ersten Trimenon darstellten. Die zweite Recherche identifizierte Studien zu therapeutischen Verfahren zur Behandlung des TTTS, der wichtigsten Komplikation einer monochorionischen Schwangerschaft.

Die Literaturrecherche wurde im März 2007 in Medline (PubMed) durchgeführt. Der Aufbau der Recherche ist in den Abbildungen 2 und 3 dargestellt.

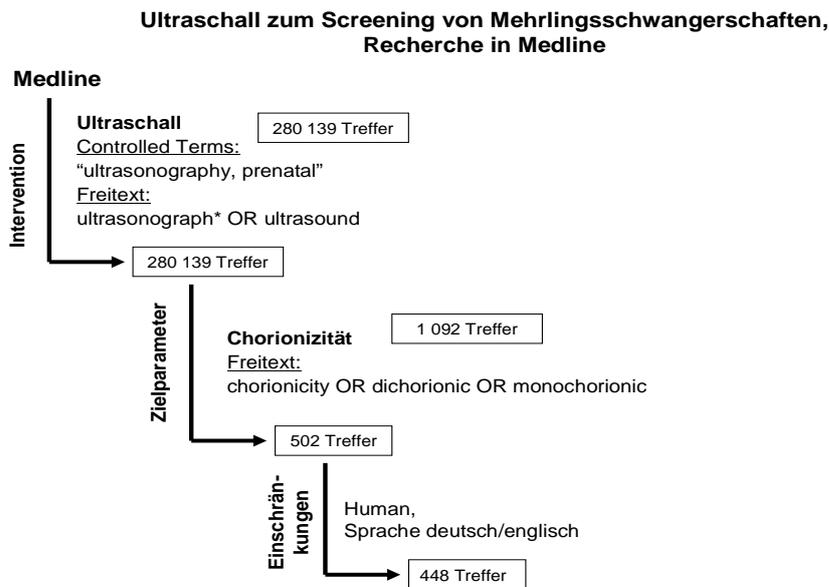


Abbildung 2: Rechercheablauf und -ergebnisse Teil A und Teil B

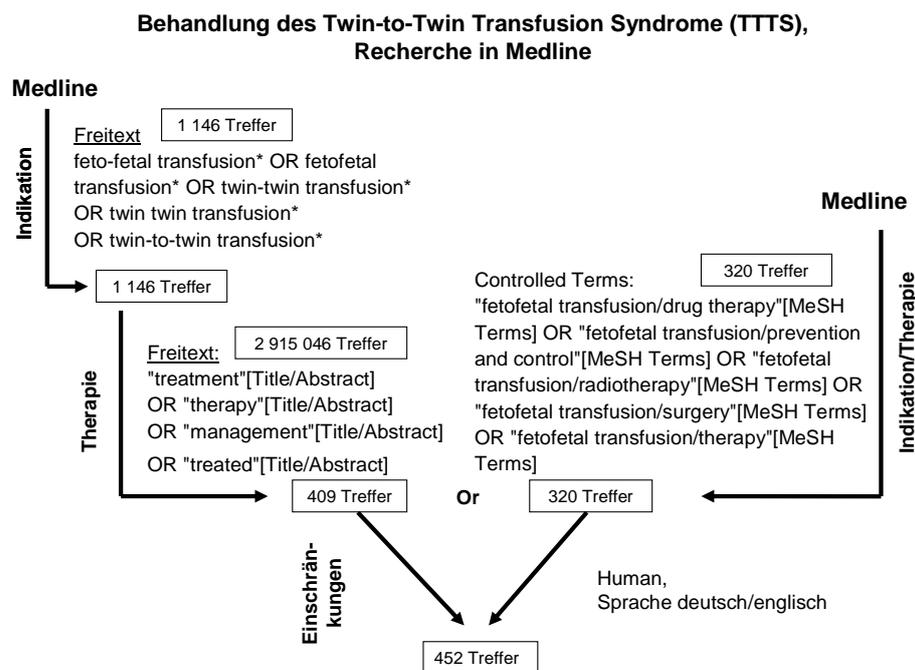


Abbildung 3: Rechercheablauf und -ergebnisse zu Teil C

Die beiden Recherchen führten zu zwei getrennten Rohlisten, die anschließend in einem zweistufigen Verfahren auf relevante Studien durchsucht wurden.

Im 1. Screening wurden Titel und Abstracts der gefundenen Zitate nach relevanten Studien durchsucht. Alle Studien, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden ausgeschlossen:

1 = keine eigenen Daten

2 = thematisch nicht relevant (kein US; kein Vergleich MC vs. DC; nicht TTTS)

3 = Fallbericht/-serie (<5)

Eingeschlossen wurden alle Zitate, die von mindestens einem Bewerter für thematisch relevant erachtet wurden.

Im 2. Screening wurden die eingeschlossenen Studien auf der Grundlage des Volltextes noch einmal hinsichtlich der oben genannten Kriterien bewertet.

Der Ablauf dieser beiden Screeningschritte und die Zahl der jeweils ein- und ausgeschlossenen Literaturstellen sind in Abbildung 4 dargestellt.

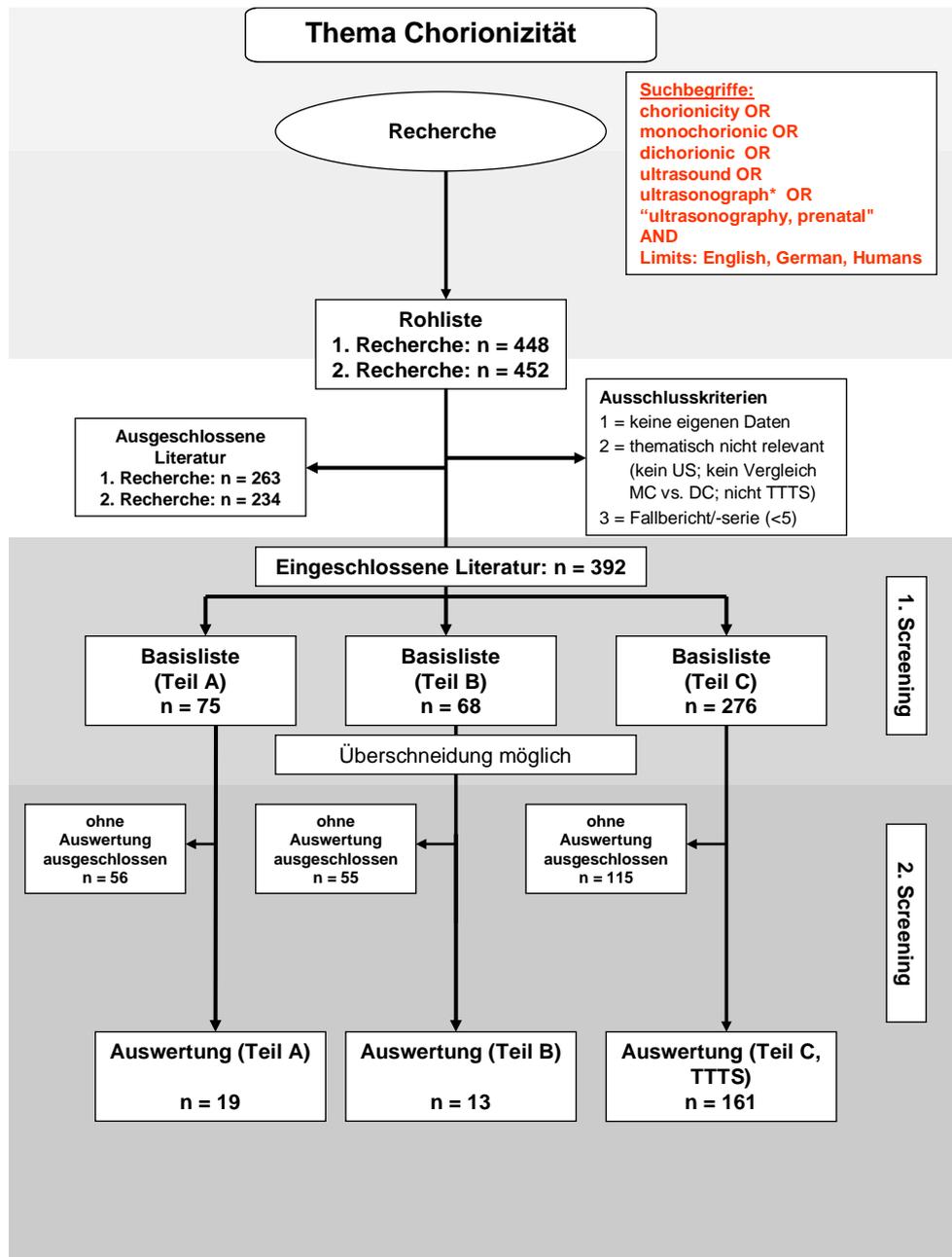


Abbildung 4: Ablauf des zweistufigen Literatur-Screeningverfahrens

19. Ergebnisse

19.1 Ergebnisse Teil A

Besteht bei monochorionischen im Vergleich zu mehrfachchorionischen Mehrlingschwangerschaften ein höheres Risiko für ein unerwünschtes Schwangerschaftsoutcome?

Auf der Grundlage, der im Kapitel Methodik beschriebenen systematischen Literaturrecherche wurden in einem zweitstufigen Verfahren relevante wissenschaftliche Arbeiten ausgewählt. Anhand der Abstracts (1. Screening) wurden zunächst 75 Studien eingeschlossen. Davon wurden nach Sichtung der Volltexte (2. Screening) 19 Studien ausgewählt und in die Auswertung einbezogen.

Die eingeschlossenen Studien untersuchen den Zusammenhang zwischen Chorionizität und den Endpunkten Mortalität, schwere Fehlbildungen, Wachstumsstörungen und zu Schwangerschaftskomplikationen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studien getrennt nach den untersuchten Endpunkten dargestellt.

19.1.1 Mortalität

12 Studien machen Angaben zur Mortalität. Design und Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Monochorionizität als Risikofaktor, Endpunkt Mortalität

Studien mit eigenen Daten, die Monochorionizität als Risikofaktor für Mortalität untersuchen

Nr.	Quelle	Studientyp	Population	Anzahl Schwangerschaften	Endpunkt	Ergebnis (eigene Berechnungen kursiv)	Weitere Ergebnisse	Anmerkungen
Gesamt mortalität								
1.	Baghdadi et al. 2003	Prospektive Kohortenstudie	konsequente Serie von Zwillingspaaren geboren 24.-34. SSW ¹ Krankenhaus Birmingham UK 1996-1998	N: 238 Monochorionizität (MC): 48 Dichorionizität (DC): 190	Fetal Loss = Tod vor 24. SSW, Geburt mit anderem Zwilling, nachdem dieser Lebensfähigkeit erreicht Fehlgeburt = Totgeburt vor oder nach 24. SSW Intrauteriner Tod (IUT) = Tod im Uterus >28. SSW Neonataler Tod (NT) = Tod, nach vorhandenen Lebenszeichen bei Geburt, auch bei Geburt vor 24. SSW	HR ² =0,89 [0,27-2,97] • kontinuierlicher Anstieg des HR im Schwangerschaftsverlauf bei DC • Anstieg HR bei MC bis 28. SSW, dann konstant Gesamt mortalität (S)³ OR=0,99 [0,36-2,71]	<ul style="list-style-type: none"> • Notkaiserschnitt, Geburtseinleitung und großer Gewichtsunterschied häufiger bei MC (Unterschied signifikant) • Diskordanz häufiger bei MC; schwere Diskordanz und Fetale Wachstumsstörungen häufiger bei DC 	<p><u>Ziel-/Fragestellung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenhang perinatale Mortalität und Chorionizität bei Zwillingsschwangerschaften <p><u>Diagnostik der Chorionizität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ultraschall 12.-16. SSW <p><u>weiteres</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • eindeutige Definition der Endpunkte • transparente Darstellung des Studiendesigns • aufgrund international uneinheitlicher Definition der Endpunkte: Ergebnisdarstellung in Abhängigkeit vom Ereigniszeitpunkt

¹ SSW = Schwangerschaftswoche

² HR = Hazard Ratio

³ Gesamt mortalität = \sum Fetal Loss, Fehlgeburt, IUT, NT oder Gesamtanzahl Geburten – Überlebende; Berechnung bezogen auf Grundgesamtheit Schwangerschaften

Nr.	Quelle	Studientyp	Population	Anzahl Schwangerschaften	Endpunkt	Ergebnis (eigene Berechnungen kursiv)	Weitere Ergebnisse	Anmerkungen
2.	Oguchi et al. 2000	Retrospektive Kohortenstudie	Serie von Zwillingspaaren Universitäts-hospital Kitasato, Japan 1983-1998	N: 305 MC: 131 DC: 174	Gesamtüberlebensrate (ÜR)	Gesamt mortalität (S) OR =5,05 [1,96-12,96]	Subgruppenanalyse bei Zwillingen mit Geburt vor 32. SSW: <ul style="list-style-type: none"> geringere ÜR bei diskordanten vs. konkordanten Schwangerschaften geringste ÜR bei diskordanten MC-Schwangerschaften 20% Gefäßanatomosen (alle bei MC) 	<u>Ziel-/Fragestellung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Diskussion perinataler Probleme von frühgeborenen Zwillingen <u>Diagnostik der Chorionizität:</u> <ul style="list-style-type: none"> keine genauen Angaben <u>weiteres:</u> <ul style="list-style-type: none"> Fehler in der Ergebnisdarstellung (Tab. 1, S. 1319 Anzahl der MC-Schwangerschaften mit Geburt vor 32. SSW falsch) ungenau definierte Endpunkte und der Subgruppenanalyse
3.	Preto-rius et al. 1993	Retrospektive Kohortenstudie	Zwillingsschwangerschaften Screening auf genetische Defekte (Marker Serum- α -Fetoprotein-Level der Mutter) Universität San Diego, USA 1986-1991	N: 86 3 Gruppen getrennt Chorionizität und Amnioizität MC/MA ⁴ : 4 MC/DA 32 DC/DA: 50	Gesamtüberlebensrate Tod von 1 oder 2 Kindern	<ul style="list-style-type: none"> geringste ÜR bei MC/MA vs. MC/DA vs. DC/DA (50% vs.91% vs. 90%) ÜR bei MC/DA und DC/DA gleich Gesamt mortalität (S) OR Tod=0,99 [0,29-3,41]	<ul style="list-style-type: none"> geringste ÜR bei diskordanten MC-Schwangerschaften 20% Gefäßanatomosen (alle bei MC) 	<u>Ziel-/Fragestellung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Zusammenhang Ultraschall-Befund im zweiten Trimenon und Outcome beim Kind Zusammenhang Risiko für ein schlechtes Outcome bei Frauen und höheres α-Fetoprotein-Level <u>Diagnostik der Chorionizität</u> <ul style="list-style-type: none"> Ultraschall 15.-26. SSW Sensitivität der Ultraschall-Diagnostik von Amnioizität und Chorionizität 81% (69/85 richtig positiv) <u>weiteres:</u> <ul style="list-style-type: none"> ungenau definierte Endpunkte

⁴ Mono- Diamnioizität (MA/DA)

Nr.	Quelle	Studientyp	Population	Anzahl Schwangerschaften	Endpunkt	Ergebnis (eigene Berechnungen kursiv)	Weitere Ergebnisse	Anmerkungen
4.	Sebire et al. 1997/1998	Prospektive Kohortenstudie	Serie von Zwillingschwangerschaften Screening auf genetische Defekte (Trisomie 21) mehrere Geburtszentren London, UK 1992-1997	N: 467 MC: 102 DC: 365	Fetal Loss = Tod vor 24. SSW Perinatale Mortalität (PM) = Tod nach 24. SSW	<i>Mortalität vor 24. SSW (S)</i> <i>OR=5,6 [2,32-13,52]</i> <i>Mortalität nach 24. SSW (S)</i> <i>OR=1,77 [0,59-4,74]</i> Gesamt mortalität (S) OR=3,78 [1,89-7,51] • höchste Mortalität bei MC vor 24. SSW	<ul style="list-style-type: none"> • einige Todesfälle auf TTTS zurückzuführen • signifikante Unterschiede im Geburtszeitpunkt und mittleren Geburtsgewicht MC vs. DC • diskordantes Geburtsgewicht in beiden Gruppen gleich 	<p><u>Ziel-/Fragestellung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenhang zwischen Chorionizität und Outcome in Zwillingschwangerschaften <p><u>Diagnose der Chorionizität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ultraschall 10-14. SSW (bei Screening Trisomie 21) <p><u>Weiteres:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Folgestudie 1998 mit primärer Fragestellung nach Zusammenhang Wachstumsdiskrepanz und Chorionizität • Erfassung der Gesamtmortalität (Fehlgeburt, Tod 1 oder 2 Kinder oder selektive Termination) • keine separate Darstellung der einzelnen Mortalitätsendpunkte, daher nicht vergleichbar
Mortalität ab der 24.SSW								

Nr.	Quelle	Studientyp	Population	Anzahl Schwangerschaften	Endpunkt	Ergebnis (eigene Berechnungen kursiv)	Weitere Ergebnisse	Anmerkungen
5.	Adegbite et al. 2005	Retrospektive Kohortenstudie	alle Zwillingspaare geboren 24.-34. SSW Krankenhaus Manchester UK 1991-1998	N: 179 MC: 85 DC: 94	IUT NT Langzeitüberlebende = abzüglich IUT und NT	Mortalität ab 24.SSW (K)⁵ OR=2,67 [1,39-5,13] • IUT und NT signifikant häufiger bei MC. (p<0,05)	• Art der Geburt, diskordantes Geburtsgewicht; Alter der Mutter kein signifikanter Unterschied MC vs. DC	<u>Ziel-/Fragestellung:</u> • Darstellung der Inzidenz der mit US diagnostizierten CP in Abhängigkeit von Chorionizität, diskordantem Geburtsgewicht, Tod eines Fötus, TTTS <u>Diagnostik der Chorionizität</u> • Ultraschall 18.-20. SSW • histologische Untersuchung der Plazenta postnatal <u>weiteres</u> • Schwangerschaften mit Komplikationen wie Tod beider Kinder, Fetozid, fetale Aneuploidie, fetale Fehlbildungen ausgeschlossen • keine genaue Definition der Endpunkte

⁵ Berechnungen auf Grundlage der Kinder

Nr.	Quelle	Studientyp	Population	Anzahl Schwangerschaften	Endpunkt	Ergebnis (eigene Berechnungen kursiv)	Weitere Ergebnisse	Anmerkungen
6.	Benson et al. 1993/ 1994	Prospektive Kohortenstudie	alle Zwillingspaare Krankenhaus Boston, USA 1987-1992	N: 137 MC: 21 DC: 116	Schwangerschafts-outcome = 2, 1 oder kein Kind(er) lebend geboren ab der 25. SSW	<ul style="list-style-type: none"> Chorionizität erwies sich in der logistischen Regression als unabhängiger statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Prognosefaktor für das Outcome der Schwangerschaft. 	<ul style="list-style-type: none"> Gestationsalter und US-Befund als weitere unabhängige Prognosefaktoren Art der Empfängnis und Alter der Mutter keine unabhängigen Prognosefaktoren Anteil DC bei künstlicher Befruchtung (98%) höher im Vergleich zu natürlicher Empfängnis (74%) <p><u>Studie 1997</u></p> <ul style="list-style-type: none"> besseres Outcome bei jüngeren Müttern und bei natürlicher Empfängnis beobachtet (Unterschied bei DC signifikant, bei MC nicht signifikant) 	<p><u>Ziel-/Fragestellung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Welche klinischen und sonographischen Faktoren haben einen unabhängigen Einfluss auf die Prognose von Zwillingsschwangerschaften im 1. Trimenon? <p><u>Diagnostik der Chorionizität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ultraschall 6.-10. SSW histologische Untersuchung der Plazenta postnatal 98% Sensitivität der Diagnosen (90/92 richtigpositive Befunde) <p><u>weiteres:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ausführliche und transparente Darstellung des Designs, der statistischen Analysen und der Ergebnisse, methodisch hohe Qualität schrittweise polytome logistische Regression Modellierung der Wahrscheinlichkeit für ein Outcome von 2, 1 oder keinem Kind unter Einbeziehung der Einflussfaktoren Chorionizität, Gestationsalter, US-Befund, Alter der Mutter, Art der Empfängnis

Nr.	Quelle	Studientyp	Population	Anzahl Schwangerschaften	Endpunkt	Ergebnis (eigene Berechnungen kursiv)	Weitere Ergebnisse	Anmerkungen
7.	Dube 2002	Retrospektive Kohortenstudie Populationsbezogener Ansatz	alle Zwillingspaare Geburtsgewicht >500g Halifax, Kanada 1988-1997	N: 1008 Gruppen getrennt in nach Chorionizität u. Zygosität MC/MZ ⁶ : 280 DC/MMZ:314 DC/DZ: 207	PM = Tod des Fötus mit Gewicht >500g oder Tod eines lebend geborenen Kindes vor 28. Lebenstag	Perinatale Mortalität OR ⁷ =2,5 [1,1-5,47] adjustiert MC/MZ vs. DC/DZ	<ul style="list-style-type: none"> • Geburtsgewicht signifikant geringer bei MC/MZ vs. DC/DZ • höheres Risiko für intrauterine Wachstumsstörung bei MC/MZ vs. DC/DZ (Unterschied nicht signifikant) • Geburt vor 37. SSW kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 	<p><u>Ziel-/Fragestellung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sind Chorionizität und Zygosität Risikofaktoren für ein unerwünschtes perinatales Outcome bei Zwillingen <p><u>Diagnostik der Chorionizität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • histologische Untersuchung der Plazenta postnatal <p><u>weiteres:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • transparente Darstellung des Studiendesigns und der statistischen Analysen • schrittweise Regression (Poisson Regression) unter Kontrolle von Confoundern (Raucherstatus, Alter der Mutter, Erstgebärend, schwere Fehlbildungen des Kindes)

⁶ Mono-/Major Mono-/Dizygosität (MZ/MMZ/DZ)

⁷ OR adjustiert für Alter der Mutter, Gestationsalter, schwere Fehlbildungen und IGUR

Nr.	Quelle	Studientyp	Population	Anzahl Schwangerschaften	Endpunkt	Ergebnis (eigene Berechnungen kursiv)	Weitere Ergebnisse	Anmerkungen
8.	Geipel et al. 2005	Retrospektive Kohortenstudie	konsequente Serie von Drillingschwangerschaften 2 Zentren für Perinatalmedizin Bonn, Lübeck Deutschland 1998-2003	N: 176 Gruppen getrennt in Tri- / Nicht-trichorionizität (TC/ Nicht-TC) TC: 144 Nicht-TC: 32 MC: 3 DC: 29	<u>Mortalität vor 24.SSW</u> Fetal Loss = spontaner Tod der Föten; selektiver Fetocid; Major Malformation; Aneuploidie, Complete Pregnancy Loss <u>Mortalität ab 24.SSW</u> (bezogen auf 87 Schwangerschaften ohne Fötusreduzierung) IUT NT Überlebende = abzüglich IUT und NT	<ul style="list-style-type: none"> Mortalität vor 24. SSW häufiger bei Nicht-TC; Unterschied nicht signifikant⁸ <p>Mortalität ab 24. SSW (K) <i>OR=2,06 [0,87-4,91]</i></p> <ul style="list-style-type: none"> IUT und NT häufiger bei Nicht-TC(Unterschied nur bei IUT signifikant) 	<ul style="list-style-type: none"> Fetale Wachstumsstörungen und schwere Fehlbildungen kein signifikanter Unterschied Diskordanz signifikant häufiger bei Nicht-TC TC häufiger bei künstlicher Befruchtung 89,9% vs. 59,4% natürliche Empfängnis (Unterschied signifikant) höhere Parität bei MC; Alter der Mutter, Gestationsalter gleich 	<p><u>Ziel-/Fragestellung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Schwangerschaftsoutcome bei nicht-trichorionischen im Vergleich zu trichorionischen Drillingschwangerschaften <p><u>Diagnostik der Chorionizität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ultraschall 11. und 24. SSW weiteres: Mängel in der Ergebnisdarstellung Berechnungsgrundlage (Schwangerschaften oder Kinder) bei Mortalität vor 24 SSW nicht einheitlich ungenau definierte Endpunkte
9.	Gonen et al. 1990	Fall-Kontroll-Studie	Drillingschwangerschaften medizinische Datenbank Toronto Kanada 1978-1988	N: 26 MC: 6 Nicht-MC: 20 (Chorionizität entsprechend der Kinder)	IUT (Diagnose im Mittel in der 29,4. SSW ± 3,7 SSW) Fälle mit IUT: 5 Kontrolle kein IUT: 5	<ul style="list-style-type: none"> MC signifikant häufiger in der Fall im Vergleich zur Kontrollgruppe 4/5 vs.0/5 (p<0,05) 	<ul style="list-style-type: none"> bei den überlebenden Kindern der Fallgruppe signifikant häufiger Wachstumsstörungen Alter der Mutter, APGAR-Score; Langzeit-Morbidität und Kaiserschnittraten keine signifikanten Unterschiede 	<p><u>Ziel-/Fragestellung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Darstellung des Outcome von Fällen mit der Komplikation IUT im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne IUT <p><u>Diagnostik der Chorionizität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> keine Angaben Matching von Fällen und Kontrollen nach Gestationsalter

⁸ Die Angaben zu den einzelnen Endpunkten der Mortalität vor 24. SSW (Spontaner Tod, Complete Pregnancy Loss, selektiver Fetocid) sind nicht einheitlich auf Schwangerschaften oder Kinder bezogen, daher wurde kein OR für Mortalität vor 24. SSW berechnet.

Nr.	Quelle	Studientyp	Population	Anzahl Schwangerschaften	Endpunkt	Ergebnis (eigene Berechnungen kursiv)	Weitere Ergebnisse	Anmerkungen
10.	Mina-kami et al. 1999	Retrospektive Kohortenstudie	Konsequente Serie von Zwillingschwangerschaften Geburt \geq 24. SSW Krankenhausdatenbank Tohigiken, Japan	N: 208 MC: 44 DC: 164	PM = IUT oder Tod vor dem 7. Lebens-tag ⁹	Mortalität ab 24. SSW (K) <i>OR¹⁰=2,56[0,71-9,26]</i>	<ul style="list-style-type: none"> MC Kinder wurden signifikant früher geboren diskordantes Geburtsgewicht MC vs. DC kein signifikanter Unterschied Anteil TTTS bei MC von 32% (14/44) 	<p><u>Ziel-/Fragestellung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zusammenhang von Chorionizität und Outcome der Kinder nach 1 Jahr bei Zwillingschwangerschaften <p><u>Diagnostik der Chorionizität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ultraschall (keine Angaben zum Zeitpunkt) Überprüfung durch Plazentainspektion nach Geburt Sensitivität der US-Diagnostik von 99% (205/208 richtig positiv). <p><u>weiteres:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen; Alter der Mutter, Anteil Erstgebärende; Anteil künstliche Befruchtung signifikant höher bei DC ungenauere Angaben und Definition der Endpunkte

⁹ In der Publikation wurden im Zusammenhang unter der perinatalen Mortalität teilweise auch von neonatalen Toden berichtet.

¹⁰ In der Publikation wurden die PM-Raten bereinigt um Tode aufgrund von Major Malformations. Das OR für die Mortalität wurde auf Grundlage der unbereinigten Daten berechnet

Nr.	Quelle	Studientyp	Population	Anzahl Schwangerschaften	Endpunkt	Ergebnis (eigene Berechnungen kursiv)	Weitere Ergebnisse	Anmerkungen
11.	Neilson et al. 1989	Prospektive Kohortenstudie	Konsequente Serie von monozygotischen Zwillingsschwangerschaften ab der 12. SSW Universitätsklinik Glasgow, UK 1984-1987	N: 63 MC: 48 DC: 15	PM = Totgeburten und NT	MC: 7/96 Kindern DC: 0/30 Kindern • OR nicht berechenbar, da keine Totgeburten bzw. kein NT in der DC Gruppe	<ul style="list-style-type: none"> Diskordanz des Wachstums und der Wachstumsrate kein Unterschied zwischen den Gruppen 	<u>Ziel-/Fragestellung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Testgüte der Ultraschall-Diagnostik des Plazentatyps (Zygotität) Zusammenhang Wachstumsstörungen und Monochorionizität <u>Diagnostik der Chorionizität</u> <ul style="list-style-type: none"> Untersuchung der Plazenta postnatal <u>weiteres</u> <ul style="list-style-type: none"> spezifische Studienpopulation (monozygotische Schwangerschaften) keine genauen Definition der Endpunkte
12.	Snijder et al. 1998	Retrospektive Kohortenstudie mit historischer Kontrollgruppe	Zwillingschwangerschaften Zentrum für Pränataldiagnostik Universitäts-hospital Rotterdam Niederlande 1991-1996	N: 40 MC: 20 DC: 20	PM IUT	<ul style="list-style-type: none"> PM und IUT signifikant häufiger bei MC <p><i>Mortalität ab 24. SSW (S)</i> <i>OR=3,77 [1,21-11,79]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> MC Kinder wurden signifikant früher geboren Geburtsgewicht kein signifikanter Unterschied MC vs. DC 40% TTTS bei MC (8/20) 	<u>Ziel-/Fragestellung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Untersuchung biometrischer Parameter, Verteilung des Fruchtwasservolumens und Perinataloutcome bei MC-Zwillingschwangerschaften <u>Diagnostik der Chorionizität</u> <ul style="list-style-type: none"> Plazentainspektion (unge-naue Angaben) <u>weiteres:</u> <ul style="list-style-type: none"> historische Kontrollgruppe Matching von Fällen und Kontrollen nach Gestation-salter, Alter der Mutter; müt-terliche Parität; Fötusanomalien keine genaue Definition der Endpunkte

Das Studiendesign wurde bei vier Studien als prospektives Kohortendesign, bei sieben Studien als retrospektives Kohortendesign und bei einer Studie als Fall-Kontroll-Design eingestuft. Es liegen somit Studien der Evidenzstufen II und III vor. Die Fallzahlen streuten zwischen 26 (Gonen et al. 1990) und 1008 (Dube et al. 2002) Schwangerschaften. In 10 Studien wurden Zwillingen und in 2 Studien Drillinge beobachtet.

Die geringen Teilnehmerzahlen, erhebliche Unterschiede in der Größe und der Zusammensetzung der Vergleichskohorten (Alter der Mutter, Parität der Mutter, Art der Empfängnis) limitierten die interne Validität einiger Studien. Die Vergleichbarkeit wurde durch die uneinheitliche und unklare Definition der Endpunkte sowie die unterschiedlichen Berechnungsgrundlagen beeinträchtigt. Daher war eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Sinne einer Metaanalyse nicht möglich.

Zur Untersuchung der Mortalität wurden die Endpunkte in den Studien unterschiedlich und teilweise überlappend operationalisiert. Abbildung 5 gibt einen Überblick über die angegebenen Zeiträume und ihre Bezeichnungen.

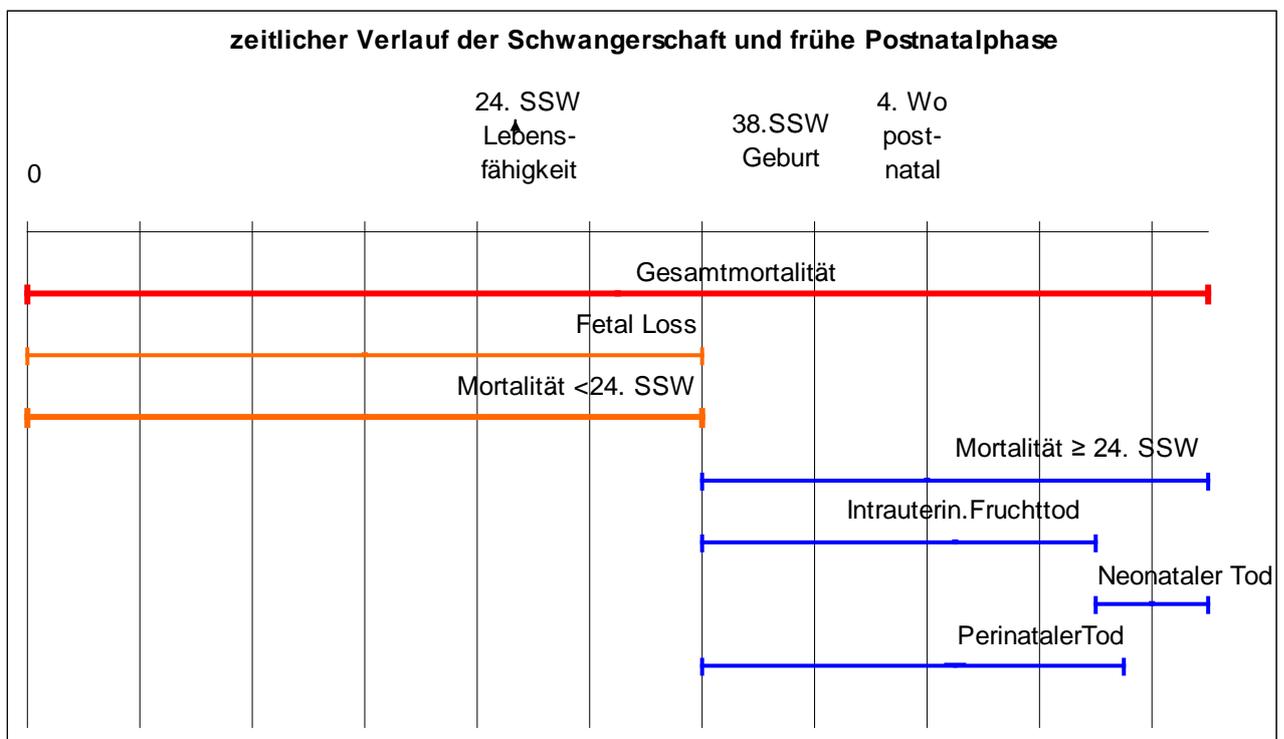


Abbildung 5: unterschiedliche Operationalisierung der Endpunkte Mortalität (zeitlicher Bezug)

Die *Gesamtmortalität* wird unterteilt in die Mortalität **vor** und **ab** der 24. Schwangerschaftswoche (SSW). Die *Mortalität vor der 24. SSW* umfasst Angaben zum *Fetal Loss*, d. h. Tod des Fötus bevor dieser die Lebensfähigkeit erreicht hat (Baghdadi et

al. 2003). Die *Mortalität ab der 24. SSW* beinhaltet die perinatale Mortalität, den intrauterinen Fruchttod sowie den neonatalen Tod. Die *perinatale Mortalität* wurde u.a. definiert als intrauteriner Fruchttod oder neonataler Tod innerhalb der ersten sieben Lebenstage (Tjong C. 2003). In einer anderen Studie (Dube et al. 2002) wurde die perinatale Mortalität definiert als Tod des Fötus mit Gewicht >500g oder Tod eines lebend geborenen Kindes vor dem 28. Lebenstag. Der *intrauterine Fruchttod* wurde in den Studien definiert als Tod im Uterus nach der 24. SSW (Sebire et al. 1997/1998) oder nach der 28. SSW (Baghdadi et al. 2003). Der *neonatale Tod (NT)* wurde definiert als Tod eines Kindes nach vorhandenen Lebenszeichen bei Geburt (auch bei Geburt vor der 24.SSW) zwischen dem 1. und dem 28. Lebenstag des Kindes (Baghdadi et al. 2003). Soweit vorhanden wurde die jeweilige Definition der Endpunkte in Tabelle 1 aufgeführt.

Die Mortalitätsraten wurden in einigen Studien bezogen auf die Grundgesamtheiten der beobachteten Kinder, in anderen Studien bezogen auf die beobachteten Schwangerschaften berechnet. Der Tod eines Fötus kann das Mortalitätsrisiko des anderen Fötus beeinflussen. Deswegen ist bei Vergleichen der Mortalitätsraten bezogen auf die Grundgesamtheit aller Kinder der Untersuchung die Unabhängigkeit der Daten verletzt. Die Mortalitätsraten bezogen auf die Schwangerschaften werden daher als Hauptergebnis für diese Fragestellung dargestellt.

Die Angaben der Studien wurden soweit möglich zu einheitlichen relativen Risikomaßen zusammengefasst. Getrennt nach Schwangerschaften bzw. Kindern wurden die Odds Ratios¹¹ sowie die entsprechenden 95% Konfidenzintervalle¹² für die Gesamtmortalität bzw. die Mortalität ab der 24. SSW berechnet. Das Odds Ratio kann interpretiert werden, als Faktor, um den das Mortalitätsrisiko bei monochorionischen im Vergleich zu nicht-monochorionischen (di- oder trichorionisch) Schwangerschaften steigen kann (Fletcher 1999). Das 95% Konfidenzintervall bezeichnet den Bereich, welcher das tatsächliche Mortalitätsrisiko (wahrer Wert) mit 95% Wahrscheinlichkeit einschließt (Fletcher 1999). Die genannten Risikomaße sind in Abbildung 6 und 7 dargestellt. Die Studien sind entsprechend der Anzahl (N) der untersuchten

¹¹ Fletcher, S. 88 und 304: Odds Ratio = Verhältnis von zwei Wahrscheinlichkeiten, auch Chancenverhältnis; hier Verhältnis von zwei Risiken, auch Risikoverhältnis

¹² Fletcher S. 276: Konfidenzintervall = Vertrauensbereich, statistische Präzision der Schätzung; Intervall, der den unbekanntem Parameter (wahren Wert) mit der vorgegebenen Wahrscheinlichkeit (in der Regel 95%) einschließt.

Schwangerschaften bzw. Kinder aufsteigend geordnet, beginnend mit der kleinsten Studie.

In Abbildung 6 sind die Odds Ratios (OR) und 95%-Konfidenzintervalle (95% CI), die auf der Grundlage der untersuchten Schwangerschaften berechnet wurden, dargestellt.

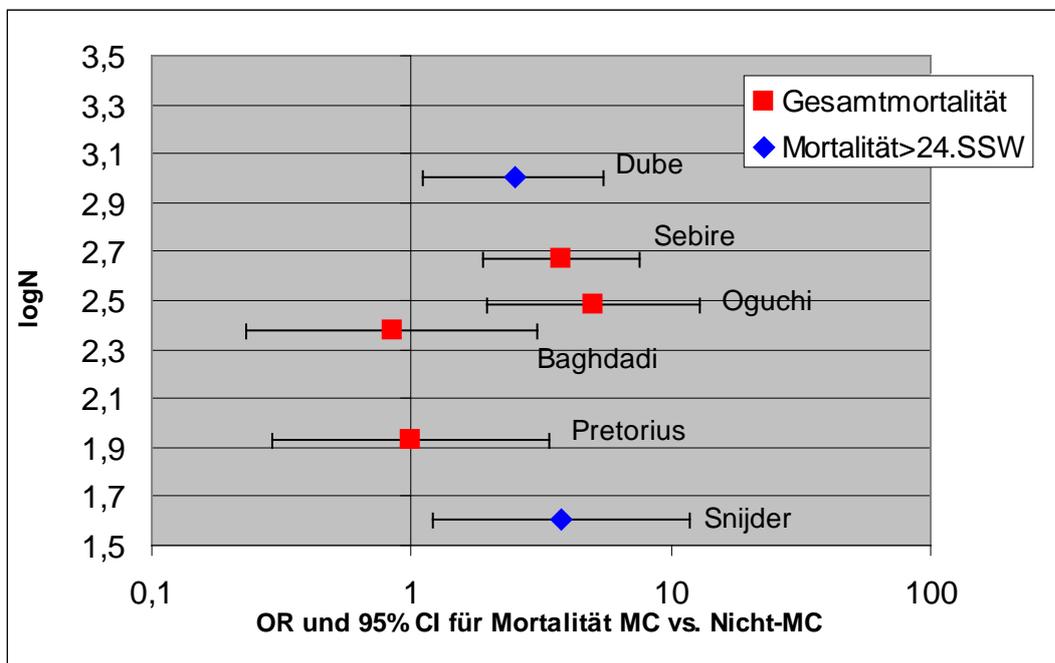


Abbildung 6: OR und 95%CI Gesamtmortalität bzw. Mortalität > 24. SSW bezogen auf Schwangerschaften

(logN = Anzahl der untersuchten Schwangerschaften logarithmiert)

Bei vier der sechs Studien waren das Odds Ratios und die untere Grenze des Konfidenzintervalls größer als eins. Diese Studien zeigten ein signifikant höheres Risiko für monochorionische Schwangerschaften (MC) im Vergleich zu nicht-monochorionischen Schwangerschaften (Nicht-MC). Dazu gehören die beiden großen Studien von Dube et al. 2002 und Sebire et al. 1997.

In der retrospektiven Studie von Dube et al. 2002 wurde das perinatale Outcome von 1008 Schwangerschaften untersucht. In einer logistischen Regression wurde das Mortalitätsrisiko abhängig von den Einflussfaktoren Chorionizität, Raucherstatus, Alter, Parität der Mutter, schwere Fehlbildungen und Wachstumsverzögerungen der Kinder modelliert. Monochorionizität erwies sich als unabhängiger signifikanter Risikofaktor.

Im Vergleich zu einer Mortalitätsrate von 2,34 % (17/728) bei dichorionischen Schwangerschaften war die Mortalitätsrate bei monochorionischen Schwangerschaften 6,79% (19/280). Das adjustierte Odds Ratio betrug 2,45 (95%CI [1,1-5,47]).

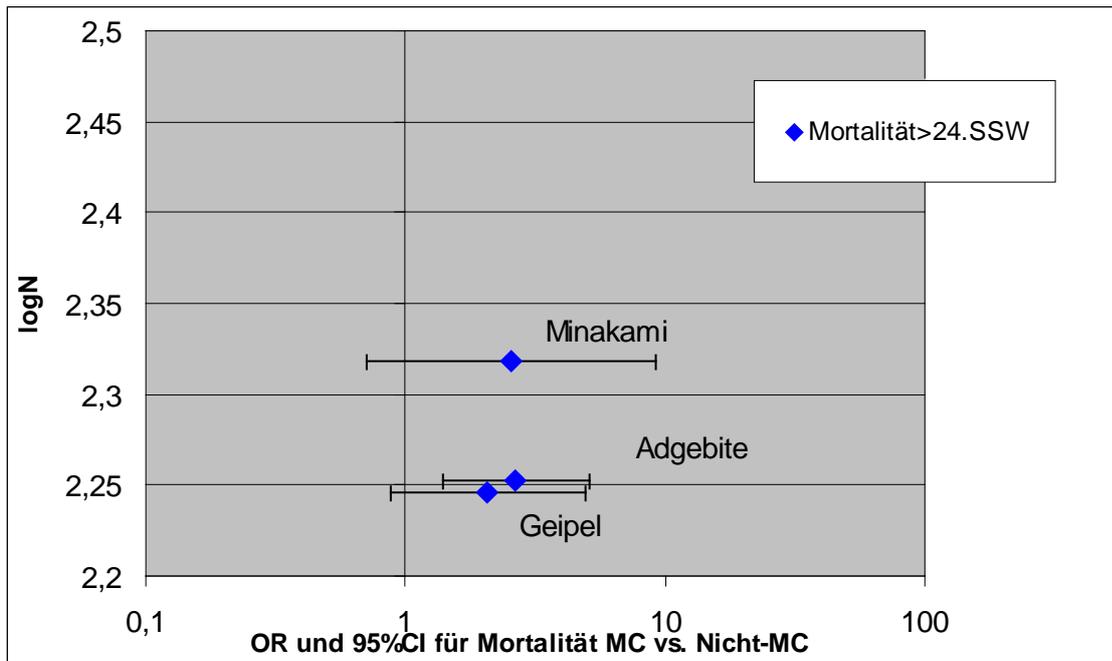
In der Studie von Sebire et al. 1997 wurde die Gesamtmortalität von insgesamt 439 Schwangerschaften im Rahmen eines Trisomie21-Screenings prospektiv beobachtet. Sowohl die Mortalität vor der 24. SSW als auch ab der 24. SSW war bei monochorionischen Schwangerschaften höher als bei dichorionischen Schwangerschaften. Der beobachtete Unterschied war nur für die Mortalität vor der 24. SSW signifikant, nicht aber für die Mortalität ab der 24. SSW. Die Gesamtmortalitätsrate war bei monochorionischen Schwangerschaften 17,65 % (18/102) im Vergleich zu dichorionischen Schwangerschaften mit 5,37 % (19/354). Das Odds Ratio lag bei 3,78 (95%CI [1,89-7,51]).

In einer Folgestudie von 1998, die zum Teil auf den gleichen Daten aufbaut, wurde sekundär die Gesamtmortalität als zusammengesetzter Endpunkt aus selektiver Termination, Fehlgeburt oder Tod von einem oder zwei Kindern erfasst. Primäre Fragestellung war der Zusammenhang zwischen diskrepantem Fötuswachstum und Chorionizität. Die Gesamtmortalität war bei monochorionischen Schwangerschaften signifikant höher.

In zwei Studien (Baghdadi et al. 2003, Pretorius et al. 1993) wurde eine geringere Mortalität bei monochorionischen Schwangerschaften beobachtet. In beiden Studien war dieser Unterschied nicht signifikant.

In der prospektiven Studie von Baghdadi et al. 2003 wurde die Gesamtmortalität von 238 Zwillingschwangerschaften untersucht und ein Hazard Ratio von 0,89 (95%CI [0,27-2,97]) für Tod für MC-Schwangerschaften im Vergleich zu dichorionischen Schwangerschaften berechnet. Während das Hazard für Tod bei dichorionischen Schwangerschaften im Schwangerschaftsverlauf kontinuierlich anstieg, blieb das Mortalitätsrisiko bei monochorionischen Schwangerschaften nach der 28. SSW konstant. Die höchste Mortalität bei monochorionischen Schwangerschaften wurde aufgrund von TTTS zwischen der 24. und 28. SSW beobachtet.

Abbildung 7 zeigt die Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (95% CI), welche auf der Grundlage der Grundgesamtheit Kinder berechnet wurden.



**Abbildung 7: OR und 95%CI Mortalität bezogen auf Kinder
(logN = Anzahl der untersuchten Kinder logarithmiert)**

Alle drei Studien zeigten ein höheres Mortalitätsrisiko ab der 24. SSW für Kinder von monozygoten Schwangerschaften (MC) im Vergleich zu Kindern von nichtmonozygoten Schwangerschaften (Nicht-MC). Nur in einer Studie (Adgebite et al. 2005) war der beobachtete Unterschied signifikant. In dieser retrospektiven Analyse wurden 170 Zwillingsschwangerschaften untersucht und ein um den Faktor 2,67 signifikant höheres Mortalitätsrisiko für Kinder von monozygoten Schwangerschaften nachgewiesen.

Bei drei weiteren Studien war die Berechnung eines Odds Ratios aufgrund fehlender Angaben nicht möglich. Alle 3 Studien zeigen ein höheres Mortalitätsrisiko bei Monozygoten Schwangerschaften. Bei zwei Studien (Gonen et al 1990, Benson et al. 1993/1994) sind die beobachteten Unterschiede signifikant und bei einer Studie (Neilson et al. 1989) ist keine Aussage hinsichtlich der statistischen Signifikanz möglich.

In der Studie von Benson et al. 1993 wurde das Schwangerschaftsoutcome nach der 25. SSW von 68 Zwillingsschwangerschaften prospektiv beobachtet und ein signifikant geringeres Outcome bei dichorionischen Schwangerschaften im Vergleich zu

monochorionischen Schwangerschaften festgestellt. Weiterhin wurde bei dichorionischen Schwangerschaften ein schlechteres Outcome bei Frauen über 35 Jahren sowie bei Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion beobachtet. In der Folgestudie von 1994 wurde in einer schrittweisen polytomen logistischen Regression die Wahrscheinlichkeit von zwei, einem oder keinem lebend geborenen Kind bei 137 Schwangerschaften unter Einbeziehung der Einflussfaktoren Chorionizität, Gestationsalter, US-Befund, Alter der Mutter und Art der Empfängnis modelliert. Chorionizität erwies sich als unabhängiger Prädiktor für das Schwangerschaftsoutcome. Beide Studien beruhten auf den ähnlichen Daten und wurden daher gemeinsam ausgewertet. Insbesondere die Studie von 1994 zeigt eine hohe methodische Qualität und hat bei Beantwortung der Fragestellung eine wichtige Bedeutung.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in 10 von 12 Studien ein höheres Mortalitätsrisiko bei monochorionischen Schwangerschaften festgestellt wurde. In sieben Studien waren die beobachteten Unterschiede signifikant. Die berechneten Odds Ratios lagen bezogen auf die Grundgesamtheit Schwangerschaften zwischen 2,5 (Dube et al. 2000) und 5,05 (Oguchi et al. 2000). Die Ergebnisse verweisen somit darauf, dass das Mortalitätsrisiko bei monochorionischen Schwangerschaften um den Faktor 2,5 bis 5 erhöht ist. In vier Studien war das Ergebnis nicht signifikant und bei einer Studie konnte keine valide Aussage zur Signifikanz der Unterschiede abgeleitet werden. Die breite Streuung der Fallzahlen, die uneinheitliche Definition der Endpunkte sowie die verschiedenen Berechnungsgrundlagen limitieren die Vergleichbarkeit der Studien.

Ein potentieller Confounder ist die Art der Empfängnis. Ein Zusammenhang besteht sowohl zum Endpunkt Mortalität als auch zum Risikofaktor Chorionizität. Nur in drei Studien (Geipel et al. 2005, Minakami et al. 1999, Benson et al. 1993) wurde die Verteilung der Art der Empfängnis zwischen den Gruppen beschrieben. Monochorionische Schwangerschaften waren häufiger durch natürliche Zeugung entstanden, während di- oder trichorionischen Schwangerschaften häufiger durch künstliche Zeugung entstanden. Nur in einer Studie (Benson et al. 1994) wurde dieser Confounder kontrolliert.

Trotz dieser Limitationen gibt es deutliche Hinweise darauf, dass Monochorionizität ein Risikofaktor für eine höhere Mortalität bei Mehrlingsschwangerschaften ist. Das

höhere Mortalitätsrisiko ist durch drei große methodisch angemessene Studien (Dube et al. 2002, Sebire et al. 1997, Benson et al. 1994) belegt.

19.1.2 Weitere Endpunkte

Insgesamt neun Studien machen Aussagen zu schweren Fehlbildungen wie neurologische Störungen, Komplikationen der Schwangerschaft und zu Wachstumsstörungen. Diese Studien sind im Anhang tabellarisch dargestellt (Tabelle 3 im Anhang).

In zwei Studien (Adgebite et al. 2005, Bejar et al. 1990) wurde das Risiko für neurologische Schädigungen („white matter lesions“) der Kinder in Abhängigkeit von Chorionizität untersucht. Beide Studien zeigten ein deutlich höheres Risiko bei MC-Schwangerschaften. Bei beiden Studien war der beobachtete Unterschied signifikant. Die Odds Ratios waren 7,1 (95%CI [3,28-15,8]) bei Adgebite et al. 2005 und 12,64 (95% CI [2,65-60,35]) bei Bejar et al. 1990. Weiterhin wurde in der Studie von Adgebite et al. 2005 ein signifikant höheres Risiko für neonatale Komplikationen wie respiratorisches Versagen, Anämie und Frühgeborenenretinopathie bei Monochorionischen Schwangerschaften beobachtet.

In zwei Studien (Minakami et al. 1999, Vergani et al. 2004) wurde das unerwünschte Schwangerschaftsoutcome (Adverse Pregnancy Outcome) als zusammengesetzter Endpunkt aus Mortalität oder neonatalen Komplikationen erfasst. Die Definition der Endpunkte war in den beiden Studien unterschiedlich, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse beschränkt. In beiden Studien war das Risiko für ein Adverse Pregnancy Outcome bei monochorionischen Schwangerschaften höher. In der Studie von Minakami et al. 1999) war der beobachtete Unterschied signifikant. In der zweiten Studie von Vergani et al. 2004 erwies sich Chorionizität in der logistischen Regression nicht als unabhängiger Risikofaktor für ein unerwünschtes Schwangerschaftsoutcome.

In drei Studien (Chauhan et al. 2004, Salomon et al. 2005, Senoo et al. 2000) wurde primär der Zusammenhang zwischen Chorionizität und Wachstumsstörungen untersucht. Endpunkte waren diskordantes Wachstum, Wachstumsdiskrepanz und inkrementales Fötuswachstum. In keiner Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Die dargestellten Ergebnisse liefern Hinweise darauf, dass monochorionische Schwangerschaften ein höheres Risiko für neonatale Komplikationen aufweisen. Hinsichtlich des Risikos von Schwangerschaftskomplikationen oder Wachstumsstö-

rungen lassen sich keine eindeutigen Aussagen aus den dargestellten Studien ableiten.

19.2 Ergebnisse Teil B

In diesem Teil wurde die Frage untersucht:

Wie sicher kann Monochorionizität durch den Ultraschall im ersten Trimenon der Schwangerschaft diagnostiziert werden?

Zu dieser Fragestellung wurden von den 68 im ersten Screening eingeschlossenen Studien im zweiten Screening 13 Studien ausgewählt. Ausgewertet wurden Studien, in denen der Ultraschall im ersten Trimenon erfolgte, d. h. zwischen der 6. und 14. SSW und aus deren Angaben die Testgüte berechnet werden konnte. Die Ergebnisse der Auswertung sind in Tabelle 2 dargestellt. In Tabelle 3 sind weitere Details der Ultraschalldiagnostik dargestellt.

Tabelle 2: Testgüte des Ultraschalls im ersten Trimenon

Studien mit eigenen Daten und Angaben zur Testgüte der Ultraschall-Diagnostik im ersten Trimenon

Nr.	Quelle	Studienpopulation	Anzahl	Zeitpunkt US/Überprüfung	Testgüte (<i>eigene Berechnungen kursiv</i>)	Anmerkungen
1.	Carroll et al. 2002	Zwillingsschwangerschaften Department of Fetal Medicine, Krankenhaus Bristol, UK 1997-2000 <i>Prävalenz MC: 22,6%</i>	N: 150 MC: 34 DC: 116	<u>US-Diagnostik:</u> • transabdominal • in der 10.-14. Woche <u>Referenzstandard:</u> • Plazentainspektion nach Geburt <u>Marker:</u> • Anzahl der Plazenten (separat oder nicht separat) und Charakteristik der Grenze zwischen Membran und Plazenta (Lambda-Zeichen oder Twin-Peak-Zeichen) • Lambda-Zeichen vorhanden + separate Plazenten = DC • T-Zeichen + keine separate Plazenta = MC • Membran zwischen den Föten präsent • Membrandicke (dick = DC, dünn = MC)	<ul style="list-style-type: none"> • $Se^{13} = 100\%$ Anteil richtigpositiver MC-Diagnosen im US an allen positiven US-Diagnosen MC • $Sp^{14} = 99,14\%$ Anteil richtignegativer US-Diagnose Nicht-MC (DC) an allen negativen US-Diagnosen Nicht-MC (DC) • $ppW^{15} = 97,14\%$ Wahrscheinlichkeit MC bei positivem US-Befund • $npW^{16} = 100\%$ Wahrscheinlichkeit Nicht-MC (DC) bei negativem US-Befund • Se (<i>gesamt: 99,3%</i>) (149/150) korrekte Diagnosen der Chorionizität 	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Kohortenstudie • Vergleich der Reliabilität der verschiedenen Marker • Kombination von Lambda-Zeichen und Anzahl Plazenten als reliabler Indikator für DC: $Se = 97,4\%$, $Sp = 100\%$ • T-Zeichen als reliabler Indikator für MC: $Se = 100\%$, $Sp = 98,2\%$ • Messung der Membrandicke geringere Reliabilität: Se für MC = 100%; Sp für MC = 92,6% • Berechnung relativer Risiken und 95%CI für jeden Marker (richtigpositive + richtignegative Befunde / Gesamtanzahl)

¹³ Se = Sensitivität

¹⁴ Sp = Spezifität

¹⁵ ppW=positiv prädiktiver Wert

¹⁶ npW=negativ prädiktiver Wert

Nr.	Quelle	Studienpopulation	Anzahl	Zeitpunkt US/Überprüfung	Testgüte (<i>eigene Berechnungen kursiv</i>)	Anmerkungen
2.	Coppermann et al. 1995	Konsequente Serie von Zwillingen durch In-Vitro-Fertilisation gezeugt Krankenhaus New York, USA 1991-1994	N: 47 MC: 3 DC: 44 <i>Prävalenz MC: 6,3%</i>	<u>US-Diagnostik</u> <ul style="list-style-type: none"> transvaginal 41 Tage nach Embryotransfer <u>Referenzstandard</u> <ul style="list-style-type: none"> histologische Untersuchung der Plazenta postnatal Untersucher verblindet <u>Marker:</u> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Fruchtsäcke Anzahl der Plazenten Membranpräsenz/-dicke Lambda-Zeichen 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Se=100%</i> <i>Sp=100%</i> <i>ppW=100%</i> <i>npW=100%</i> <i>Se (gesamt): 100%</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Prospektive Kohortenstudie
3.	Devlieger et al. 2001	Konsequente Serie von Zwillingen 5.-26. Woche Universitätsklinik Leuven, Belgien 1997-1999	N: 82 MC: 10 DC: 72 <i>Prävalenz MC 12,2%</i>	<u>US-Diagnostik</u> <ul style="list-style-type: none"> transabdominal/-vaginal im 1. Trimenon zur Bestätigung der Zwillingsschwangerschaft (2 Herztöne) <u>Referenzstandard</u> <ul style="list-style-type: none"> Untersuchung der Plazenta postnatal durch erfahrenen Pathologen <u>Marker:</u> <ul style="list-style-type: none"> Membranpräsenz Membrandicke Anzahl Plazenten Anzahl Fruchtsäcke Lambda-Zeichen 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Se=100%</i> <i>Sp=97,2%</i> <i>ppW=83,3%</i> <i>npW=100%</i> <i>Se (gesamt): 97,6%</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Prospektive Kohortenstudie 2 Gruppen erfahrene (> 3 Jahren i d. geburtsmedizinischen US-Untersuchung)/ unerfahrene Untersucher korrekte Diagnose kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen separate Analyse der Testgüte der einzelnen Marker

Nr.	Quelle	Studienpopulation	Anzahl	Zeitpunkt US/Überprüfung	Testgüte (eigene Berechnungen kursiv)	Anmerkungen
4.	Hertzberg et al. 1987	Zwillingschwangerschaften Universitätshospital Philadelphia, USA 1982-1984	N: 55 MC: 13 DC: 42 <i>Prävalenz MC</i> 23,64%	<u>US-Diagnostik:</u> <ul style="list-style-type: none"> keine Angaben zum genauen Zeitpunkt des US <u>Referenzstandard:</u> <ul style="list-style-type: none"> Vergleich mit den Ergebnissen der Plazentainspektion postnatal <u>Marker:</u> <ul style="list-style-type: none"> Membranpräsenz Anzahl der Plazenten Geschlecht der Föten (gleich= Indikator MC; verschieden= Indikator DC) 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Se=23,08%</i> <i>Sp=90,48%</i> <i>ppW=42,86%</i> <i>npW=79,17%</i> <i>Se (gesamt): 74,55%</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Retrospektive Kohortenstudie
5.	Hill et al. 1996	Zwillingschwangerschaften 7.-33. Woche Universität Pittsburgh, USA Beobachtungszeitraum von 42 Monaten	N 179 MC: 21 DC: 158 <i>Prävalenz MC</i> 11,73%	<u>US-Diagnostik:</u> <ul style="list-style-type: none"> transvaginaler US im 1. Trimenon, frühestens in der 6. Woche <u>Referenzstandard:</u> pathologische Untersuchung der Plazenta postnatal <u>Marker:</u> Anzahl der Fruchtsäcke (2 = DC/DA; 1=MC; kein Amnion = MA)	<ul style="list-style-type: none"> <i>Se=100%</i> <i>Sp=100%</i> <i>ppW=100%</i> <i>npW=100%</i> <i>Se (gesamt): 100%</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Prospektive Kohortenstudie Erfolgsrate abhängig vom Gestationsalter; laut der Autoren vor der 6. Woche keine korrekte Diagnose möglich

Nr.	Quelle	Studienpopulation	Anzahl	Zeitpunkt US/Überprüfung	Testgüte (eigene Berechnungen kursiv)	Anmerkungen
6.	Kurtz et al. 1992	Serie von Zwillingsschwangerschaften im 1. Trimester Universitätsklinik Philadelphia, USA 1984-1990	N: 105 MC: 20 DC: 85 <i>Prävalenz MC 19,05%</i>	<u>US-Diagnostik:</u> transabdominal in der 9.-12. Woche <u>Referenzstandard:</u> Review der US-Befunde durch Gynäkologen danach Chorionbiopsie (Test auf genetische Defekte wie z.B. Down Syndrom) erneute Überprüfung der US-Befunde nach CVS durch Radiologen pathologische Untersuchung der Plazenta postnatal <u>Marker:</u> • Membranpräsenz • Membrandicke • Anzahl der Plazenten • Lambda-Zeichen	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Se=90%</i> • <i>Sp=96,47%</i> • <i>ppW=85,71%</i> • <i>npW=97,62%</i> • <i>Se (gesamt): 95,24%</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Kohortenstudie
7.	Lee et al. 2006	Konsequente Serie von Zwillingsschwangerschaften Perinatale Datenbank medizinisches Zentrum Universität Columbia, USA 2001-2006	N: 410 N (nach 14. SSW):247 Keine Angaben zur Anzahl MC und DC	<u>US-Diagnostik:</u> • transabdominal/-vaginal • vor der 24. SSW • im 1. (vor 14. SSW) und 2. (14. - 24. SSW) Trimenon <u>Referenzstandard:</u> • Pathologische Untersuchung der Plazenta postnatal <u>Marker:</u> • Plazentalokalisation • Geschlecht der Föten • Membranpräsenz • Lambda-/T-Zeichen	<u>Testgüte US (gesamt):</u> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Se=88,9%</i> • <i>Sp=97,7%</i> • <i>ppW=92,6%</i> • <i>npW=96,5%</i> <u>Testgüte US 1.Trimenon:</u> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Se=89,8%</i> • <i>Sp=99,5%</i> • <i>ppW=97,81%</i> • <i>npW=97,5%</i> <u>Testgüte US 2.Trimenon:</u> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Se=88%</i> • <i>Sp=94,7%</i> • <i>ppW=88%</i> • <i>npW=94,7%</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive Analyse • Vergleich der Testgüte der US-Diagnostik im 1. und 2. Trimenon

Nr.	Quelle	Studienpopulation	Anzahl	Zeitpunkt US/Überprüfung	Testgüte (<i>eigene Berechnungen kursiv</i>)	Anmerkungen
8.	Malinowski 1997	Mehrlingsschwangerschaften Geburtsmedizinische Abteilung Krankenhaus Kutno, Polen 1991-1997	N: 21 MC: 4 DC: 16	<u>US-Diagnostik:</u> <ul style="list-style-type: none"> transvaginal vor der 8. SSW <u>Referenzstandard:</u> <ul style="list-style-type: none"> histologische Untersuchung der Plazenta postnatal <u>Marker:</u> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Fruchtsäcke Membranpräsenz 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Se=100%</i> <i>Sp=100%</i> <i>ppW=100%</i> <i>npW=100%</i> <i>Se (gesamt): 100%</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Prospektive Kohortenstudie
9.	Monteagudo et al. 1994	Mehrlingsschwangerschaften Krankenhaus New York, USA 1990-1993	N: 40 Zwillinge mit postnataler Plazentainspektion MC:5 DC:35 N(gesamt): 212 Mehrlingsschwangerschaften <i>Prävalenz MC 12,5%</i>	<u>US-Diagnostik:</u> <ul style="list-style-type: none"> transvaginal in der 5.-14. Woche <u>Referenzstandard:</u> <ul style="list-style-type: none"> histologische Untersuchung der Plazenta postnatal <u>Marker:</u> <ul style="list-style-type: none"> Membranpräsenz Lambda-Zeichen 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Se=100%</i> <i>Sp=100%</i> <i>ppW=100%</i> <i>npW=100%</i> <i>Se (gesamt): 100%</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Prospektive Kohortenstudie Idealer Diagnosezeitpunkt zwischen 9. und 10. Woche nach den Autoren

Nr.	Quelle	Studienpopulation	Anzahl	Zeitpunkt US/Überprüfung	Testgüte (eigene Berechnungen kursiv)	Anmerkungen
10.	Menon et al. 2005	alle Zwillingschwangerschaften Universitätsklinik Malaya, Malaysia 1993-1998	N: 436 MC: 60 DC: 376 Prävalenz MC 14%	<u>US-Diagnostik:</u> <ul style="list-style-type: none"> Retrospektive Analyse der US-Befunde transabdominal/-vaginal vor/nach der 10. Woche (teilweise im 2. und 3. Trimenon) <u>Referenzstandard:</u> <ul style="list-style-type: none"> histologische Untersuchung der Plazenta postnatal <u>Marker:</u> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Plazenten Geschlecht der Föten Twin-Peak-Zeichen (vorhanden = MC) bzw. Lambda-Zeichen (vorhanden = DC) Membrandicke 	<u>US im 1. Trimenon</u> <ul style="list-style-type: none"> Se=100% Sp=99,27% ppW=95,23% npW=100% Se (gesamt): 99,3% <u>US im 2. Trimenon</u> <ul style="list-style-type: none"> Se=100% Sp=98,65% ppW=92,30% npW=100% Se (gesamt): 98,84% 	<ul style="list-style-type: none"> Retrospektive Kohortenstudie höhere Testgüte bei transvaginalem US 1 falschpositiver Befund bei transvaginalem US vs. 7 falschpositive Befunde bei transabdominalem US
11.	Tannirandorn et al. 1993	Zwillingschwangerschaften Gynäkologische Abteilung; Universitätsklinik Bangkok, Thailand 1990-1991	N: 31 MC: 19 DC: 12 Prävalenz MC: 61,29%	<u>US-Diagnostik:</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine Angaben zum Zeitpunkt der Untersuchung <u>Referenzstandard:</u> <ul style="list-style-type: none"> Pathologische Untersuchung der Plazenta postnatal <u>Marker:</u> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Plazenten Geschlecht der Föten Membranpräsenz Membrandicke 	<ul style="list-style-type: none"> Se=94,4% Sp=100% ppW=100% npW=92,31% Se (gesamt): 96,77% 	<ul style="list-style-type: none"> Prospektive Kohortenstudie

Nr.	Quelle	Studienpopulation	Anzahl	Zeitpunkt US/Überprüfung	Testgüte (eigene Berechnungen kursiv)	Anmerkungen
12.	Stenhouse et al. 2002	Zwillingschwangerschaften Geburtsklinik Glasgow, UK 2 Jahre Beobachtungszeit-raum	N: 138 MC: 34 DC: 104 Prävalenz MC 24,64%	<u>US-Diagnostik:</u> <ul style="list-style-type: none"> transabdominal vor/nach 14. Woche <u>Referenzstandard:</u> <ul style="list-style-type: none"> histologische Untersuchung der Plazenta postnatal <u>Marker:</u> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Plazenten Geschlecht der Föten (gleich/verschieden) Twin-Peak-Zeichen 	<u>US (gesamt)</u> <ul style="list-style-type: none"> Se=91,18% Sp=96,15% ppW=88,57% npW=97,09% Se (gesamt): 94,93% <u>US (vor 14. W.)</u> <ul style="list-style-type: none"> Se=100% Sp=98,67% ppW=95,45% npW=100% Se (gesamt) 98,96% <u>US (nach 14. W.)</u> <ul style="list-style-type: none"> Se=76,92% Sp=89,66% ppW=76,92% npW=89,66% 	<ul style="list-style-type: none"> Prospektive Kohortenstudie Empfehlung der Autoren Durchführung des US zwischen der 11.-14. Woche
13.	Weisz et al. 2005	Zwillingschwangerschaften US-Abteilung und Kinderklinik Universitätsklinik London, UK Beobachtungszeit-raum von 4 Jahren	N: 172 MC: 50 DC: 122 Prävalenz MC 29,07%	<u>US-Diagnostik:</u> <ul style="list-style-type: none"> 1. US in der 10.-14. Woche durch US-Abteilung 2. US in der Kinderklinik <u>Referenzstandard:</u> <ul style="list-style-type: none"> histologische Untersuchung der Plazenta und der Membran zwischen den Zwillingen postnatal <u>Marker:</u> <ul style="list-style-type: none"> Membrandicke (nach 16. Wochen) Anzahl der Plazenten Charakteristik der Grenze zwischen Membran und Plazenta = Lambda bzw. T-Zeichen 	<ul style="list-style-type: none"> Se=94% Sp=96,72% ppW=92,16% npW=97,52% Se (gesamt): 95,93% 	<ul style="list-style-type: none"> Prospektive Kohortenstudie Primäre Fragestellung der Studie war die Übereinstimmung der Befunde der US-Abteilung und der Kinderklinik 90% Übereinstimmung (Konkordanz) bei DC in 0,8% und bei MC in 5,5% der Fälle keine Übereinstimmung (Diskordanz)

Tabelle 3: Details der Ultraschall-Diagnostik

Nr.	Studie	US-Zeitpunkt	US-Applikation	US-Gerät	Untersucherqualifikation
1.	Carrol et al. 2002	10.-14. SSW	<ul style="list-style-type: none"> • Transabdominal • Transvaginal 	<ul style="list-style-type: none"> • Frequenzbereich 3,5-5 MHz • Frequenzbereich 8 MHz 	
2.	Coppermann et al. 1995	41 Tage nach Embryotransfer	<ul style="list-style-type: none"> • Transvaginal 	<ul style="list-style-type: none"> • Frequenzbereich 5-7,5 MHz 	technisches Personal ("sonographer")
3.	Devlieger et al. 2001	1. Trimenon	<ul style="list-style-type: none"> • Transabdominal • Transvaginal 	<ul style="list-style-type: none"> • hochauflösendes US-Gerät • Frequenzbereich 3-5 MHz, gekrümmte Umwandlung 	(Fach)Ärzte u. technisches Personal jeweils getrennt in unerfahren (< 3 Jahre Erfahrung in der geburtsmedizinischen Diagnostik) u. erfahren (< 3 Jahre Erfahrung)
4.	Hertzberg et al. 1987	keine Angaben	keine Angaben	<ul style="list-style-type: none"> • Real Time US-Gerät, Frequenzbereich 3,5 – 5 MHz 	keine Angaben
5.	Hill et al. 1996	1. Trimenon (ab 6. SSW)	<ul style="list-style-type: none"> • Transvaginal 	<ul style="list-style-type: none"> • Frequenzbereich 5 MHz 	
6.	Kurtz et al. 1992	1. Trimenon (9.-12. SSW)	<ul style="list-style-type: none"> • Transabdominal 	<ul style="list-style-type: none"> • Frequenzbereich 3,5 – 5 MHz • "Volle-Blasen-Technik" • mechanischer Sektorschallkopf 	Erstdiagnostik durch technisches Personal („sonographer“) mit 2 jähriger Erfahrung Reanalyse der US-Befunde durch Radiologen
7.	Lee et al. 2006	vor 14. SSW	<ul style="list-style-type: none"> • Transabdominal • Transvaginal 	<ul style="list-style-type: none"> • Nennung des Gerätetyps • keine genauen Angaben zum Schallkopf bzw. Frequenzbereich 	technisches Personal („medical sonographer“) mit Zertifikat in US-Diagnostik Reanalyse durch Geburtshelfer
8.	Malinowski et al. 1997	1. Trimenon (vor 8. SSW)	<ul style="list-style-type: none"> • Transvaginal 	<ul style="list-style-type: none"> • Frequenzbereich 6 S.MHz 	keine Angaben
9.	Monteagudo et al. 1994	5.-14. SSW	<ul style="list-style-type: none"> • Transvaginal 	<ul style="list-style-type: none"> • Frequenzbereich 5-7,5 MHz 	keine Angaben
10.	Menon et al. 2005	1. Trimenon (vor 10. SSW)	<ul style="list-style-type: none"> • Transabdominal • Transvaginal 	<ul style="list-style-type: none"> • Frequenzbereich 3,5 MHz • konvex und lineare Umwandlung • hochsensitiver elektronischer Schallkopf 	keine Angaben
11.	Tannirandom et al. 1993	keine Angaben	keine Angaben	<ul style="list-style-type: none"> • Frequenzbereich 3,5-5 MHz 	keine Angaben
12.	Stenhouse et al. 2002	vor 14. SSW	<ul style="list-style-type: none"> • Transabdominal 	<ul style="list-style-type: none"> • Nennung des Gerätetyps • keine genauen Angaben zum Schallkopf bzw. Frequenzbereich 	Radiologe u. medizinisches Personal geschult in der Bestimmung der Chorionizität

Nr.	Studie	US-Zeitpunkt	US-Applikation	US-Gerät	Untersucherqualifikation
13.	Weisz et al.	10.-14. SSW	<ul style="list-style-type: none">keine Angaben	<ul style="list-style-type: none">Nennung des Gerätetypskeine genauen Angaben zum Schallkopf bzw. Frequenzbereich	<ol style="list-style-type: none">US radiologischen Abteilung des KH durch technisches Personal mit Diplom in geburtsmedizinischem USUS in der Kinderklinik durch Mediziner mit Expertise in US-Diagnostik

Zehn Studien waren prospektive Kohortenstudien. Bei drei Studien handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Ultraschall-Befunden. Es liegen somit Studien der Evidenzstufe II und III vor. Die Fallzahlen lagen zwischen 21 (Malinowski et al. 1997) und 436 (Menon et al. 2005) Schwangerschaften. Der Ultraschall wurde transvaginal (Frequenzbereich 5-7,5 MHz) oder transabdominal (Frequenzbereich 3,5 – 5MHz) mit hochauflösenden Geräten zwischen der 6. bis 14. SSW durchgeführt. Die Bestimmung der Chorionizität erfolgte durch geschultes technisches Personal („medical sonographer“) oder Geburtshelfer. Genaue Angaben hinsichtlich der Anforderungen an die Qualifikation der Untersucher fehlten in den meisten Studien. Als Indikatoren wurden Anzahl der Plazenten, Membranpräsenz zwischen den Föten, Dicke der Membran, Geschlecht der Föten sowie das Twin-Peak- bzw. Lambda-Zeichen verwendet. Die Ultraschall-Befunde wurden durch eine histologische Untersuchung oder Inspektion der Plazenta nach der Geburt überprüft (Referenzstandard).

Aus den Ergebnisangaben der Studien wurden Sensitivität, Spezifität sowie negativer und positiver prädiktiver Wert berechnet. Die Sensitivität ermöglicht Aussagen zum Anteil der richtig-positiven Befunde Monochorionizität gemessen an allen positiven Ultraschall-Befunden. Die Spezifität gibt den Anteil der richtig-negativen Befunde Dichorionizität gemessen an allen negativen Ultraschall-Befunden an.

Abbildung 8 vermittelt einen Überblick über die berechneten Werte für Sensitivität und Spezifität der Studien. Die Darstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Größe der Studien beginnend mit der kleinsten Studie.

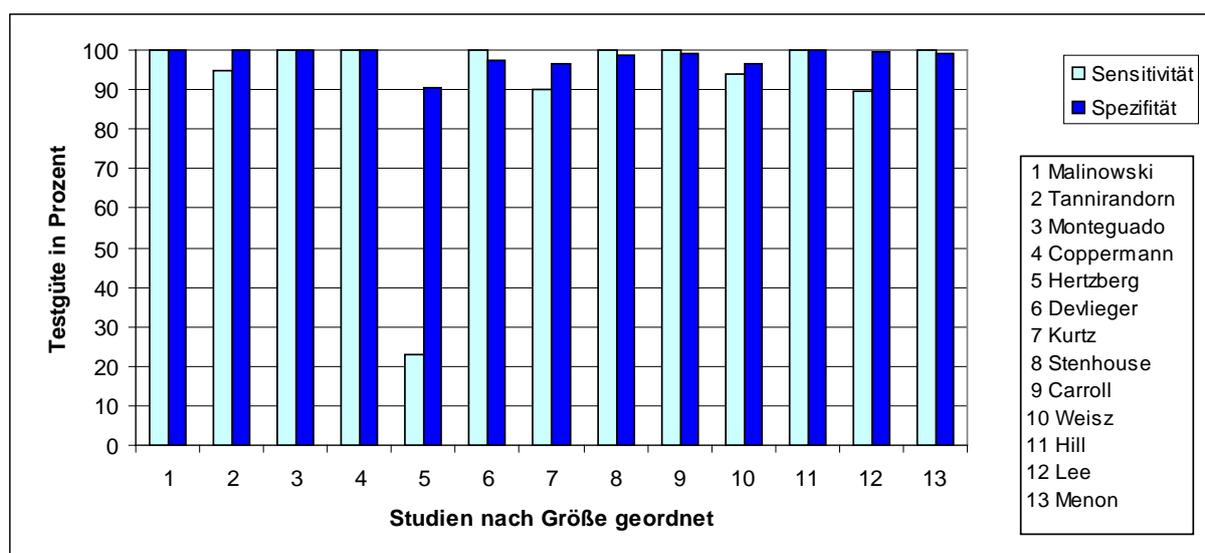


Abbildung 8: Testgüte der Ultraschall-Diagnostik

In 12 der 13 Studien liegt die Sensitivität des Ultraschalls im ersten Trimenon zwischen 90 und 100%. Mindestens 90 von 100 monochorionischen Schwangerschaften werden durch das Ultraschall-Screening korrekt als monochorionisch diagnostiziert. In allen 13 ausgewerteten Studien liegt die Spezifität zwischen 90 und 100%. Mindestens 90 von 100 dichorionischen Schwangerschaften werden korrekt (richtignegativ) durch den Ultraschall diagnostiziert.

In der größten Studie von Menon et al. 2005 wurden in einer retrospektiven Analyse die Ultraschall-Befunde von 436 Schwangerschaften verglichen. Der Ultraschall erfolgte transabdominal sowie transvaginal vor und nach der 10. SSW. Es wurden multiple Indikatoren (u.a. Twin-Peak-/Lambdazeichen, Geschlecht der Kinder) verwendet. Die Sensitivität des Ultraschall im ersten Trimenon lag bei 100% und die Spezifität bei 99%. Alle monochorionischen Schwangerschaften wurden korrekt diagnostiziert. Acht dichorionische Schwangerschaften wurden zunächst falsch als monochorionisch diagnostiziert. Drei Fehler erfolgten beim Ultraschall im ersten Trimenon und fünf beim Ultraschall im zweiten oder dritten Trimenon. Eine höhere Testgüte wurde beim transvaginalen Ultraschall (1 falschpositiver Befund) im Vergleich zum transabdominalen Ultraschall (7 falschpositive Befunde) gefunden.

In zwei weiteren großen Studien von Lee et al. 2006 (N = 410) und Stenhouse et al. 2002 (N = 138) wurden die Testgüte des Ultraschalls im ersten Trimenon mit der Testgüte des Ultraschalls im zweiten/dritten Trimenon verglichen. Bei beiden Studien wurde eine höhere Sensitivität und Spezifität im ersten Trimenon erzielt. In der Studie von Stenhouse et al. 2002 sind die Unterschiede sehr deutlich. Während Sensitivität und Spezifität im ersten Trimenon bei 100% lagen, sinken beide Werte im zweiten Trimenon auf 77% und 90%. Die Diagnosestellung erfolgte unter der Verwendung multipler Indikatoren u.a. Anzahl der Plazenten, Geschlecht der Föten und T-Zeichen.

In der Studie von Hertzberg et al. 1987 lag die Sensitivität bei 23%. In dieser retrospektiven Analyse wurden Ultraschall-Befunde von 55 Schwangerschaften mit den Ergebnissen der Plazentauntersuchung verglichen. Lediglich drei von insgesamt 13 monochorionischen Schwangerschaften wurden korrekt durch den Ultraschall erkannt. Allerdings ist der genaue Zeitpunkt des Ultraschalls nicht angegeben. Die

Übertragbarkeit dieser Studie ist durch den lang zurückliegenden Beobachtungszeitraum und durch die geringe Fallzahl stark eingeschränkt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Monochorionizität mit ausreichender Sicherheit durch den Ultraschall im ersten Trimenon der Schwangerschaft diagnostiziert werden kann. Eine Angabe zum optimalen Screeningzeitpunkt lässt sich aus den Studien nicht ableiten. Hill et al. 1996 weisen darauf hin, dass die Erfolgsrate vom Gestationsalter abhängt und vor der 6. SSW keine korrekte Diagnose möglich ist. Als idealer Diagnosezeitpunkt wird von den Autoren der Studien u.a. ein Ultraschall zwischen der 9. - 10. SSW (Monteagudo et al. 1994) bzw. zwischen der 11. - 14. SSW (Stenhouse et al. 2002) empfohlen.

In den Studien werden häufig transvaginaler und transabdominaler Ultraschall kombiniert und multiple Indikatoren verwendet. Eine Aussage hinsichtlich eines Unterschiedes in der Testgüte nach abdominaler oder vaginaler Applikation des Schallkopfes bzw. in Abhängigkeit von den verwendeten Indikatoren ist aus den Studien nicht abzuleiten.

19.3 Ergebnisse Teil C

In Teil C wurde die Frage untersucht:

Welche Therapiemöglichkeiten gibt es zur Behandlung des TTTS als schwere Folge monochorionischer Schwangerschaften?

Monochorionizität bei Mehrlingsschwangerschaften ist keine Erkrankung, sie begünstigt aber die Ausbildung gemeinsamer Blutgefäße in der Plazenta, das sogenannte Twin-To-Twin-Transfusion-Syndrom (TTTS). Die perinatale Mortalität bei TTTS liegt ohne Behandlung bei 90% (Haverkamp et al. 2001) bzw. bei schwerem TTTS bei 100% (Hubinot et al. 2001). Das Risiko für ein unerwünschtes Outcome bzw. für schwere Fehlbildungen wie z.B. kongenitale Herzerkrankung oder pulmonale Stenose ist bei TTTS signifikant höher als bei Mehrlingsschwangerschaften ohne diese Komplikation (Herberg et al. 2006, Lopriore et al. 2005). Ziel dieser Analyse war es, verschiedene Behandlungsoptionen darzustellen, nicht deren Effektivität und Sicherheit im Vergleich zu bewerten. Es wurden deswegen Studien eingeschlossen, die Aussagen zu Überlebensraten, schweren Fehlbildungen oder Komplikationen darstellten.

Die Volltexte von insgesamt 205 wissenschaftlichen Arbeiten wurden im 2. Screening gesichtet. Ausgewertet wurden Studien mit eigenen Daten, in denen eine Behandlungsmöglichkeit des TTTS dargestellt wurde. Insgesamt wurden 161 Studien ausgewertet. Aufgrund der großen Anzahl der Studien wurden die Ergebnistabellen im Anhang aufgeführt (siehe Tabelle 5 und 6 im Anhang).

In Tabelle 5 im Anhang wurden die Studien dargestellt, in denen mehr als 15 Schwangerschaften untersucht wurden. Beim überwiegenden Teil der Studien handelt es sich um prospektive oder retrospektive Kohortenstudien. Zwei Studien (Moise et al. 2005, Senat et al. 2004) wurden als randomisiert kontrollierte Studien kategorisiert. Weiterhin wurden drei systematische Übersichtsarbeiten (Fieni et al. 2004, Hubinot et al. 2000, Roberts/Weindling et al. 2001), zwei Metaanalysen (Fox et al. 2005, Skupski et al. 2002) sowie eine systematische Leitlinie (NICE-Guideline 2006) ausgewertet.

84 Studien wurden als Fallserien (Fallzahl ≤ 15) eingestuft. Diese wurden separat in Tabelle 6 im Anhang dargestellt.

Die Fallzahlen streuten zwischen 16 (Golaszewski et al. 1995) und 428 (Chang et al. 2006) Schwangerschaften, was die Vergleichbarkeit der Studien erheblich beeinträchtigt. Studienpopulation waren überwiegend Mehrlingsschwangerschaften mit TTTS unterschiedlicher Schweregrade. In einzelnen Studien wurden Schwangerschaften mit Komplikationen wie übermäßiger Fruchtwasserproduktion (Leung et al. 2003, Matsuda et al. 2002) oder schweren Anomalien der Föten (Nakata et al. 2003) beobachtet. Folgende Behandlungen des TTTS wurden durchgeführt:

- Amniozentese bzw. –reduktion
- Septostomie
- Laserablation/-koagulation der Plazentagefäße
- Selektiver Fetozid
- Expectant Management

Es wurden Gesamtüberlebensrate, Überleben von mindestens einem, einem oder zwei Föten sowie schwere Fehlbildungen (neurologische Störungen, kongenitale Herzerkrankung) untersucht. Die Angaben beziehen sich auf die Perinatal- oder Neonatalperiode. Im Gegensatz zur Analyse in Teil A ist die Heterogenität bezüglich der Beobachtungszeiträume und der Definition der Endpunkte bei diesen Studien geringer.

Die interne Validität der Studien wurde z.T. durch kleine Fallzahlen, die fehlende Kontrolle von Confoundern wie Gestationsalter oder Schweregrad des TTTS beeinträchtigt.

19.3.1 Amniozentese

Bei dieser Behandlung wird eine Fruchtwasserentlastungspunktion bzw. Reduktion durchgeführt. Der Eingriff erfolgt unter Lokalanästhesie und Ultraschall-Überwachung. Ziel ist es, den intraamniotischen Druck zu normalisieren und so mütterliche Beschwerden sowie das Risiko eines vorzeitigen Blasensprunges zu reduzieren.

In den Primärstudien lagen die Überlebensraten zwischen 35 % (Johnson et al. 2004; N = 24) und 80% (Jauniaux et al. 2001; N = 30).

Diese Ergebnisse entsprachen den Angaben der systematischen Übersichtsarbeit von Hubinot et al. 2000. Die breite Streuung der Überlebensraten zwischen 40% und

80% wurde von den Autoren durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien zur Durchführung der Behandlung erklärt.

In größeren Studien wurden Überlebensraten von deutlich über 60 % beobachtet. In der Studie von Mari et al 2001 wurden die Daten eines internationalen Amnioreduktionsregisters ausgewertet. Bei 223 untersuchten Schwangerschaften lag die neonatale Überlebensrate (mindestens ein Kind) bei 70,8%.

In einer anderen großen Studie von Dickinson et al. 2000 (N = 112) wurde eine Überlebensrate von 62,5 % beobachtet. Neben der Mortalität wurden schwere Fehlbildungen der Kinder untersucht. Bei 27,3% wurden neurologische Anomalien und bei 10,8% eine periventrikuläre Leukomalazie festgestellt.

In einigen Studien wurden serielle Amnioreduktionen durchgeführt, d.h. ein mehrmaler Eingriff in kurzen Zeitabständen von einem Tag. In einer Studie (Frusca et al. 2003, N = 32) wurde ein Zusammenhang zwischen mehr als zwei Amniozentesen und abnormer neurologischer Entwicklung festgestellt.

19.3.2 Septostomie

Bei dieser Behandlung wird die Membran zwischen den Fruchtblasen punktiert mit dem Ziel überschüssiges Fruchtwasser abfließen zu lassen und einen Ausgleich der Fruchtwassermenge zwischen den beiden Fruchtblasen zu ermöglichen. Der Eingriff wird ebenfalls unter Lokalanästhesie und Ultraschall-Überwachung durchgeführt.

Diese Behandlung wurde nur in wenigen Studien untersucht. Es handelt sich hierbei zumeist um Fallserien (Saade et al. 1998, Adegbite et al. 2003, Johnson et al. 2001), welche in Tabelle 6 im Anhang dargestellt sind.

In der randomisierten Vergleichsstudie von Moise et al. 2005 lag die Überlebensrate (mindestens ein Kind) bei Septostomie bei 80 % im Vergleich zu 78% bei Amnioreduktion. Der beobachtete Unterschied war statistisch nicht signifikant. In der multivariaten Analyse zeigte sich insbesondere nach Adjustierung, für Einflussfaktoren wie Gestationsalter und Schweregrad, kein Zusammenhang zwischen dem perinatalen Überleben und der durchgeführten Behandlung. Der Anteil der Frauen, bei denen mehr als ein Eingriff durchgeführt wurde, war in der Gruppe der Septostomiebehandlung signifikant geringer als in der Gruppe der Amnioreduktionsbehandlung (40% vs. 69%).

19.3.3 Laserablation/-koagulation

Bei dieser Intervention werden im Rahmen einer Fetoskopie die PlazentagefäÙe zwischen den Zwillingen verödet oder durchtrennt. Dieser minimalinvasive chirurgische Eingriff wurde in den meisten der ausgewerteten Studien untersucht. In 42 der Primärstudien wurde diese Behandlung bei Patientinnen mit TTTS durchgeführt.

Die Gesamtüberlebensraten lagen zwischen 35% (DeLia et al. 1995; N = 35) und 87% (Robyr et al. 2006; N = 151). In den großen Studien von Ville et al. 1998 (N = 132), Yamamoto et al. 2005 (N = 175) und Zukulnig et al. 1999 (N = 121) waren die Raten für das Überleben von mindestens einem Kind zwischen 71% und 81%.

In einer deutschen Studie von Hecher et al. 2000 wurden die Überlebensraten von 73 Schwangerschaften, bei denen der Eingriff vor 1997 erfolgte, mit 127 Schwangerschaften, bei denen der Eingriff nach 1997 erfolgte, verglichen. Es wurde ein Anstieg von 61% auf 68% festgestellt. Bei Eingriffen nach 1997 lag der Anteil der Schwangerschaften, bei denen mindestens ein Kind überlebte, bei 81%.

Diese Steigerung kann u.a. durch die Veränderung der Technik der Laserbehandlung erklärt werden. Bei der Laserablation wird zwischen einer nicht selektiven und einer selektiven Technik unterschieden. Bei der selektiven Technik werden spezifische (arterio-arterielle, vene-venöse) GefäÙe behandelt. Bei der nichtselektiven Technik werden alle GefäÙe, welche in die Membran zwischen den Fruchtblasen einmünden, getrennt, was zu einer höheren Sterblichkeit des Spenders führen kann. In der Studie von Quintero et al. 2000 wurden beide Techniken miteinander verglichen. Bei der selektiven Technik wurde eine höhere Überlebensrate (83,1% vs. 61,1%) beobachtet. In den letzten Jahren wird häufiger die neue selektive Technik eingesetzt (NICE 2006).

In der Studie von Robyr et al. 2006 wurde bei 17% der Frauen ein vorzeitiger Blausprung als Komplikationen der Laserbehandlung beobachtet. Bei weiteren 28% war die Behandlung nicht erfolgreich. Es wurden u.a. diskordante Hb-Werte und bei 14% eine Rückkehr des TTTS beobachtet.

In zwei prospektiven Studien (Hecher et al. 1999, Quintero et al. 2003) und in 1 RCT (Senat et al. 2004) wurden die beiden Interventionen Amnioreduktion und Lasertherapie miteinander verglichen. Untersucht wurden Überlebensraten und die neurologische Morbidität der Kinder. In allen drei Studien war der Anteil der überlebenden Kinder (gesamt oder mindestens 1 Kind) höher bei Schwangerschaften, die mit La-

sertherapie behandelt wurden, im Vergleich zur Behandlung mit Amniozentese. In allen drei Studien wurden signifikante Unterschiede festgestellt. In der randomisiert kontrollierten Studie von Senat et al. 2004 war das relative Risiko für den Tod beider Föten bei Lasertherapie 37% geringer als bei Amniozentese (RR=0,63; 95%CI [0,25-0,93]; p=0,002). Der Anteil der Kinder ohne neurologische Komplikationen war ebenfalls höher in der Lasertherapie-Gruppe im Vergleich zur Amniozentese-Gruppe (76% vs. 31%; p=0,002).

Die NICE-Guideline 2006 empfiehlt aufgrund der angemessenen Effektivität die Laserablation zur Behandlung des TTTS. Die Durchführung sollte jedoch in speziellen Zentren durch ein multidisziplinäres Team erfolgen. Die Auswahl der Fälle sollte sorgfältig erfolgen. Bei welchen Schweregraden des TTTS eine Laserbehandlung zu empfehlen ist und wie die langfristige neurologische Entwicklung der Kinder ist, bleibt jedoch unklar.

19.3.4 Selektiver Fetozyd

Bei dieser Behandlung erfolgt eine selektive Tötung eines Kindes durch Verschluss oder Durchtrennung der Nabelschnur. Dieser Eingriff ist eine Option bei schwerem TTTS oder Komplikationen wie Aneenzephalie, Neuralrohrdefekte, intrakranielle Hämorrhagie (Nakata et al. 2003). Studien, in denen diese Behandlung untersucht wird, sind meist Fallberichte oder Fallserien. Diese Studien sind im Anhang in Tabelle 6 aufgeführt.

19.3.5 Expectant Management

Mit diesem Begriff wird eine konservative Behandlungsmethode des TTTS bezeichnet. Neben einer kontinuierlichen Ultraschall-Überwachung der Kinder erfolgt eine frühzeitige Einleitung der Geburt und Entbindung der Kinder per Kaiserschnitt. Gegebenenfalls werden Medikamente zur Hemmung der Wehentätigkeit (Dioxin) oder Reduzierung der Fruchtwasserproduktion (Indomethazin) eingesetzt.

In der Studie von Berghella et al. 2001 wurden keine Unterschiede hinsichtlich des perinatalen Überlebens der Kinder zwischen der Gruppe ohne und der Gruppe mit Intervention (Amniozentese, Septostomie, Lasertherapie) beobachtet. Die Überlebensraten waren 48% und 40%. Die Angaben bezogen sich jedoch auf eine sehr

kleine Kohorte von 5 Schwangerschaften ohne Intervention im Vergleich zu 24 Schwangerschaften mit Intervention. In dem ergänzenden systematischen Literatur-Review von 136 Schwangerschaften mit konservativer Behandlung lag die Gesamtüberlebensrate bei 30%.

19.3.6 Informationssynthesen

In drei systematischen Übersichtsarbeiten und zwei Metaanalysen wurden die verschiedenen Interventionen verglichen.

In der Metaanalyse von Fox et al. 2005 wurden die Ergebnisse von drei Beobachtungsstudien und einem RCT quantitativ und qualitativ zusammengefasst. Neben der Bewertung der methodischen Qualität wurden Odds Ratios für die Gesamtüberlebensraten (Chance zu Überleben) berechnet. Zusätzlich erfolgte eine Bewertung der methodischen Qualität der Studien. Abbildung 9 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Metaanalyse.

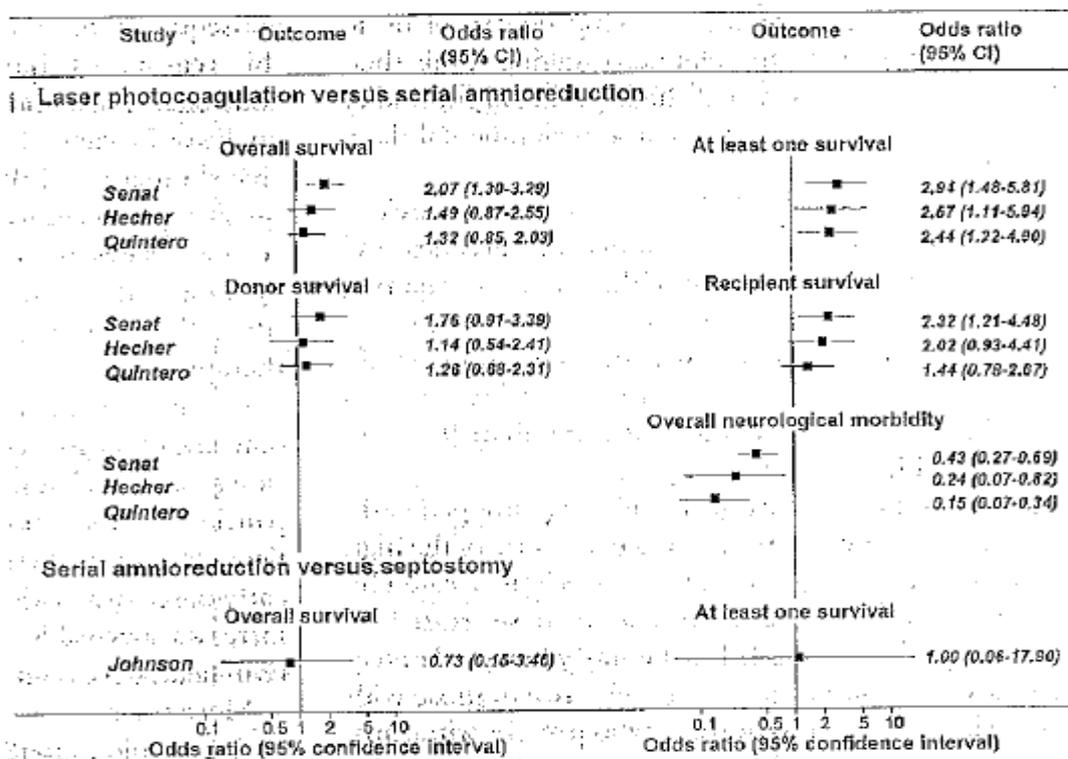


Abbildung 9: Odds Ratios der Gesamtüberlebensraten im Vergleich von Lasertherapie, Amniozentese und Septostomie

(Quelle: Fox et al. 2005)

Die Überlebensraten lagen bei der Laserbehandlung zwischen 56,3% und 62,4%, bei der Amnioreduktionstherapie zwischen 38,6% und 64,3%, sowie bei der Septostomie bei 71,4% (1 Studie, N = 7 Fälle). Signifikant höhere Überlebensraten wurden bei Laserkoagulation im Vergleich zur Amnioreduktion nachgewiesen. Die neurologische Morbidität war ebenfalls bei der Laserbehandlung geringer im Vergleich zur Amniozentese. Während Komplikationen wie Termination oder neonataler Tod bei Lasertherapie seltener auftraten, wurden Totgeburten bei dieser Behandlung häufiger beobachtet. Demgegenüber konnte in der Metaanalyse von Skupski et al. 2002 kein Zusammenhang zwischen dem Überleben von mindestens einem Zwilling und der durchgeführten Behandlung festgestellt werden. Diese Aussage beruhte auf der Zusammenfassung von acht Fallserien mit einer Gesamtfallzahl von 140 Schwangerschaften. Die Powerberechnung ergab, dass eine Fallzahl von 1137 Schwangerschaften notwendig gewesen wäre, um signifikante Unterschiede nachzuweisen.

In dem systematischen Review von Fieni et al. 2004 konnte ebenfalls keine eindeutige Überlegenheit einer Intervention (Amniozentese, Lasertherapie oder Septostomie) festgestellt werden. Es wurde dagegen auf einen Zusammenhang zwischen erfolgreichem Outcome und Schweregrad sowie Gestationsalter verwiesen.

Die dargestellten Ergebnisse zeigen, dass verschiedene invasive und nichtinvasive Verfahren zur Behandlung des TTTS zur Verfügung stehen, welche die Überlebensrate der Kinder erhöhen. Einzelne Verfahren wie ein selektiver Fetozyd werden jedoch nur bei schweren Komplikationen eingesetzt und sind ethisch umstritten. Diese Verfahren werden nur in kleinen Studien bzw. Fallserien untersucht. Behandlungsmethoden wie die Septostomie wurden nur in wenigen kleinen Studien untersucht. Neuere Verfahren wie die Lasertherapie wurden dagegen in zahlreichen großen Studien untersucht. Die Effektivität und Sicherheit der Therapien kann derzeit nicht bewertet werden. Die ausgewerteten Studien unterscheiden sich deutlich hinsichtlich Größe und methodischer Qualität. Einflussfaktoren wie Gestationsalter oder Schweregrad des TTTS welche zusätzlich die Mortalität der Kinder beeinflussen, wurden nur in wenigen Studien kontrolliert. Durch zufällige Zuteilung der Probandinnen zu den Behandlungen können diese Einflussfaktoren kontrolliert werden.

20. Fazit

In diesem systematischen Review wurde der Nutzen eines Ultraschall-Screenings im ersten Trimenon einer Mehrlingsschwangerschaft auf Monochorionizität auf der Basis der wissenschaftlichen Literatur untersucht. Es wurden keine Studien gefunden, die die Auswirkung eines Chorionizitäts-Screenings auf Überleben und Gesundheit von Mutter und Kindern direkt untersucht wurden. Deswegen wurde in einem dreistufigen Verfahren überprüft, ob

1. Monochorionische Mehrlinge ein erhöhtes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko tragen,
2. Monochorionizität im ersten Trimenon im Ultraschall sicher vorausgesagt werden kann und
3. Therapieoptionen vorhanden sind, mit denen das Twin-To-Twin-Transfusions-Syndrom, die wichtigste Komplikation einer monochorionischen Mehrlingsschwangerschaft, behandelt werden kann.

Zu allen drei Fragestellungen wurden ausreichend wissenschaftliche Studien gefunden. Erwartungsgemäß liegen zu den ersten beiden Fragestellungen prospektive und retrospektive Beobachtungsstudien der Evidenzstufen II und III vor. Zu der dritten Fragestellung liegen, je nach therapeutischer Methode, Fallserien, prospektive und retrospektive Beobachtungsstudien sowie vereinzelte randomisiert-kontrollierte Studien (Evidenzstufe I bis IV) vor.

In 10 der 12 Beobachtungsstudien, die Monochorionizität als Risikofaktor für Mortalität der Mehrlinge analysieren, hatten die monochorionischen Mehrlinge ein schlechteres Ergebnis als die dichorionischen, in sieben der Studien war der Unterschied signifikant. Insbesondere bei den beiden großen Studien Dube et al. 2002, Benson 1993, die die Mortalität in Abhängigkeit von mehreren Risikofaktoren modellierten, erwies sich die Chorionizität als signifikanter unabhängiger Risikofaktor.

In einer weiteren großen qualitativ angemessenen Studie Sebire et al. 1997 war das Mortalitätsrisiko bei monochorionischen Schwangerschaften signifikant höher.

In 12 der 13 Studien, die die Testgüte des Ultraschalls im ersten Trimenon auf Chorionizität anhand einer Plazenta-Analyse nach der Geburt überprüften, lagen sowohl Sensitivi-

tät als auch Spezifität über 90%. Nur in der sehr alten Studie von Herzberg 1987 konnte die Chorionizität noch nicht mit ausreichender Sicherheit diagnostiziert werden. Die hohe Qualität dieses Screeningtests ist damit vielfach bestätigt.

Die Ultraschalluntersuchung erfolgte zwischen der 6. - 14. SSW mit hochauflösenden Ultraschallgeräten im Frequenzbereich 3,5 – 5 MHz bei transabdominaler und im Bereich von 5- 7,5 MHz bei transvaginaler Applikation des Schallkopfes. Eine Aussage hinsichtlich der Anforderungen an die Qualifikation des Untersuchers kann aufgrund fehlender bzw. ungenauer Angaben aus den Studien nicht abgeleitet werden.

Zur Behandlung eines TTTS stehen folgende Therapien zur Verfügung:

- Amniozentese bzw. –reduktion
- Septostomie
- Laserablation/-koagulation der Plazentagefäße
- Selektiver Fetozid
- Expectant Management

Neben einem angepassten Schwangerschaftsmanagement ist insbesondere der Gefäßverschluss durch Laser die am weitesten entwickelte Methode. Der indirekte Vergleich zwischen behandelten und nichtbehandelten Schwangerschaften mit TTTS in unterschiedlichen Studien und Fallserien zeigt eine deutlich erhöhte Überlebenschance durch die Behandlung. Direkt vergleichende Studien sind deswegen aus ethischen Gründen nicht zu erwarten. Offensichtlich bestehen Behandlungsmöglichkeiten, mit denen die Überlebenschance von Monochorionischen Zwillingen mit TTTS erhöht werden kann. Eine vergleichende Nutzenbewertung ist aber zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht möglich.

Für das Ultraschall-Screening bei Mehrlingsschwangerschaften auf Monochorionizität gilt auf der Basis der derzeit veröffentlichten wissenschaftlichen Erkenntnisse:

1. Monochorionizität ist, insbesondere durch das Risiko für das Auftreten eines Twin-to-Twin-Transfusion-Syndroms, ein nachgewiesener Risikofaktor für ein negatives Schwangerschaftsoutcome.

2. Mit dem Ultraschall-Screening liegt ein diagnostischer Test mit hoher Sensitivität und mit akzeptabler Spezifität vor, durch den die Monochorionizität im ersten Trimenon nachgewiesen werden kann. Dieser Test beinhaltet keine zusätzlichen Risiken im Vergleich zu dem bereits durchgeführten Ultraschall-Screening in diesem Zeitraum.
3. Tritt in Folge der Monochorionizität ein TTTS auf, stehen wirksame therapeutische Methoden zu Verfügung, mit denen die Wahrscheinlichkeit für Leben und Gesundheit der Kinder erhöht werden kann. Das Wissen um die Monochorionizität erhöht die Aufmerksamkeit der Schwangeren und ihrer Ärzte gegenüber dem Auftreten einer TTTS, so dass eine frühere Behandlung mit besseren Outcomewahrscheinlichkeiten möglich ist.

Anhang 1: Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis Einleitung

Baldwin, VJ. Pathology of multiple pregnancy. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1994.

Benirschke, K., Kaufmann, P. Multiple pregnancies, Pathology of the human placenta. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1990.

Boynnton J. et al. Routine ultrasound scanning before 24 weeks of pregnancy NHS Quality Improvement Scotland 2004 (Health Technology Assessment Report 5): 330.

Dodd, J.M. et al. Evidenced based care of women with a multiple pregnancy, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2005; 19 (1):131-153.

Egan, J., Adam F. Multiple gestations: The importance of ultrasound, Obstet Gynecol Clin N Am 2004; 31: 141-158.

Hirtenleber-Ferber, K. et al. Mehrlingsschwangerschaften, Therapeutische Rundschau 2002, 59 (12) S. 683-687.

Rao, A. et al. Obstetric complications of twin pregnancies, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2004; 18 (4): 557-5576.

Taylor M. The Management of multiple pregnancy, Early Human Development 2006; 82: 365-370.

Literaturverzeichnis Teil A

Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Prevalence of cranial scan abnormalities in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 119 (1): 47-55.

Kommentar: Auswertung

Baghdadi S, Gee H, Whittle MJ, Khan KS. Twin pregnancy outcome and chorionicity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82 (1): 18-21.

Kommentar: Auswertung

Bejar R, Vigliocco G, Gramajo H, Solana C, Benirschke K, Berry C, Coen R, Resnik R. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. II. Multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162 (5): 1230-6.

Kommentar: Auswertung

Benson CB, Doubilet PM, David V. Prognosis of first-trimester twin pregnancies: polychotomous logistic regression analysis. *Radiology* 1994; 192 (3): 765-8.

Kommentar: Auswertung (zusammen mit Benson et al., 1993), thematisch auch zu Gruppe B

Benson CB, Doubilet PM, Laks MP. Outcome of twin gestations following sonographic demonstration of two heart beats in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3 (5): 343-5.

Kommentar: Daten in Studie von 1994 enthalten, daher nur Auswertung der Studie von 1994

Chauhan SP, Shields D, Parker D, Sanderson M, Scardo JA, Magann EF. Detecting fetal growth restriction or discordant growth in twin gestations stratified by placental chorionicity. *J Reprod Med* 2004; 49 (4): 279-84.

Kommentar: zunächst Auswertung; Endpunkt Wachstumsstörungen, thematisch nicht relevant

Dube J, Dodds L, Armson BA. Does chorionicity or zygosity predict adverse perinatal outcomes in twins? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (3): 579-83.

Kommentar: Auswertung

Geipel A, Berg C, Katalinic A, Plath H, Hansmann M, Germer U, Gembruch U. Prenatal diagnosis and obstetric outcomes in triplet pregnancies in relation to chorionicity. *BJOG* 2005; 112 (5): 554-8.

Kommentar: Auswertung

Gonen R, Heyman E, Asztalos E, Milligan JE. The outcome of triplet gestations complicated by fetal death. *Obstet Gynecol* 1990; 75 (2): 175-8.

Kommentar: Auswertung

Minakami H, Honma Y, Matsubara S, Uchida A, Shiraishi H, Sato I. Effects of placental chorionicity on outcome in twin pregnancies. A cohort study. *J Reprod Med* 1999; 44 (7): 595-600.

Kommentar: Auswertung

Neilson JP, Danskin F, Hastie SJ. Monozygotic twin pregnancy: diagnostic and Doppler ultrasound studies. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96 (12): 1413-8.

Kommentar: Auswertung, thematisch auch zu Gruppe B

Oguchi K. Perinatal management and problems of preterm twins less than 32 weeks of gestation in Japan. *Ginekol Pol* 2000; 71 (11): 1317-22.

Kommentar: Auswertung

Pretorius DH, Budorick NE, Scioscia AL, Krabbe JK, Ko S, Myhre CM. Twin pregnancies in the second trimester in women in an alpha-fetoprotein screening program: sonographic evaluation and outcome. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161 (5): 1007-13.

Kommentar: Auswertung

Salomon LJ, Cavicchioni O, Bernard JP, Duyme M, Ville Y. Growth discrepancy in twins in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26 (5): 512-6.

Kommentar: zunächst Auswertung, Endpunkt Wachstumsstörungen, thematisch nicht relevant

Savvidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaides KH. Twin chorionicity and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18 (3): 228-31.

Kommentar: zunächst Auswertung, Endpunkt Wachstumsstörungen, thematisch nicht relevant

Sebire NJ, d'Ercole C, Soares W, Nayar R, Nicolaides KH. Intertwin disparity in fetal size in mono-chorionic and dichorionic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998; 91 (1): 82-5.

Kommentar: Auswertung (Studien 1997/1998 gleiche Datengrundlage, daher gemeinsame Auswertung)

Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of mono-chorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (10): 1203-7.

Kommentar: Auswertung (Studien 1997/1998 gleiche Datengrundlage, daher gemeinsame Auswertung)

Senoo M, Okamura K, Murotsuki J, Yaegashi N, Uehara S, Yajima A. Growth pattern of twins of different chorionicity evaluated by sonographic biometry. *Obstet Gynecol* 2000; 95 (5): 656-61.

Kommentar: zunächst Auswertung, Endpunkt Wachstumsstörungen, thematisch nicht relevant

Smith AP, Ong S, Smith NC, Campbell D. A prospective longitudinal study of growth velocity in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18 (5): 485-7.

Kommentar: zunächst Auswertung, Endpunkt Wachstumsstörungen, thematisch nicht relevant

Snijder MJ, Wladimiroff JW. Fetal biometry and outcome in mono-chorionic vs. dichorionic twin pregnancies; a retrospective cross-sectional matched-control study. *Ultrasound Med Biol* 1998; 24 (2): 197-201.

Kommentar: Auswertung

Vergani P, Locatelli A, Ratti M, Scian A, Zangheri G, Pezzullo J, Ghidini A. Predictors of adverse perinatal outcome in twins delivered at < 37 weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16 (6): 343-7.

Kommentar: Auswertung

Weitere Quellen Teil A

Fletcher, R. H. *Klinische Epidemiologie.* Wiesbaden: Ullstein Medical, 1999.

Tjong, C.: Einzelfallanalysen von Totgeburten. Retrospektive 5-Jahre-Analyse an einem Perinatalzentrum unter Berücksichtigung der Vermeidungsfaktoren. Berlin: Dissertation, 2003.

Literaturverzeichnis Teil B

Benson CB, Doubilet PM, David V. Prognosis of first-trimester twin pregnancies: polychotomous logistic regression analysis. *Radiology* 1994; 192 (3): 765-8.

Kommentar: s. Auswertung zu Fragestellung A

Carroll SG, Soothill PW, Abdel-Fattah SA, Porter H, Montague I, Kyle PM. Prediction of chorionicity in twin pregnancies at 10-14 weeks of gestation. *BJOG* 2002; 109 (2): 182-6.

Kommentar: Auswertung

Copperman AB, Kaltenbacher L, Walker B, Sandler B, Bustillo M, Grunfeld L. Early first-trimester ultrasound provides a window through which the chorionicity of twins can be diagnosed in an in vitro fertilization (IVF) population. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12 (10): 693-7.

Kommentar: Auswertung

Devlieger RG, Demeyere T, Deprest JA, Van Schoubroeck D, Witters I, Timmerman D, Hanssens M. Ultrasound determination of chorionicity in twin pregnancy: accuracy and operator experience. *Twin Res* 2001; 4 (4): 223-6.

Kommentar: Auswertung

Hertzberg BS, Kurtz AB, Choi HY, Kaczmarczyk JM, Warren W, Wapner RJ, Needleman L, Baltarowich OH, Pasto ME, Rifkin MD. Significance of membrane thickness in the sonographic evaluation of twin gestations. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148 (1): 151-3.

Kommentar: Auswertung

Hill LM, Chenevey P, Hecker J, Martin JG. Sonographic determination of first trimester twin chorionicity and amnionicity. *J Clin Ultrasound* 1996; 24 (6): 305-8.

Kommentar: Auswertung

Kurtz AB, Wapner RJ, Mata J, Johnson A, Morgan P. Twin pregnancies: accuracy of first-trimester abdominal US in predicting chorionicity and amnionicity. *Radiology* 1992; 185 (3): 759-62.

Kommentar: Auswertung

Lee YM, Cleary-Goldman J, Thaker HM, Simpson LL. Antenatal sonographic prediction of twin chorionicity. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195 (3): 863-7.

Kommentar: Auswertung

Malinowski W. Very early and simple determination of chorionic and amniotic type in twin gestations by high-frequency transvaginal ultrasonography. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1997; 46 (3): 167-73.

Kommentar: Auswertung

Menon DK. A retrospective study of the accuracy of sonographic chorionicity determination in twin pregnancies. *Twin Res Hum Genet* 2005; 8 (3): 259-61.

Kommentar: Auswertung

Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Sharma S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first fourteen weeks by high-frequency transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170 (3): 824-9.

Kommentar: Auswertung (keine Tabelle)

Neilson JP, Danskin F, Hastie SJ. Monozygotic twin pregnancy: diagnostic and Doppler ultrasound studies. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96 (12): 1413-8.

Kommentar: s. Auswertung zu Fragestellung A

Stenhouse E, Hardwick C, Maharaj S, Webb J, Kelly T, Mackenzie FM. Chorionicity determination in twin pregnancies: how accurate are we? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19 (4): 350-2.

Kommentar: Auswertung (US teilweise später)

Tannirandorn Y, Phaosavasdi S. Accuracy of ultrasonographic criteria for the prenatal diagnosis of placental amnionity and chorionicity in twin gestations. J Med Assoc Thai 1993; 76 (4): 190-5.

Kommentar: Auswertung

Weisz B, Pandya P, Dave R, Jauniaux E. Scanning for chorionicity: comparison between sonographers and perinatologists. Prenat Diagn 2005; 25 (9): 835-8.

Kommentar: Auswertung

Literaturverzeichnis Teil C

Treatment of twin-twin transfusion syndrome (TTTS) with aggressive amnioreduction and/or fetoscopic laser therapy. *Tecnologica MAP Suppl* 2000; 34-7.

Kommentar: Leitlinie

Abramovici D, Schucker J, Sibai B. Twin-twin transfusion syndrome with severe hydrops and anemia of the recipient twin following aggressive amnioreduction. *Tenn Med* 1997; 90 (11): 449-50.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Adegbite AL, Ward SB, Bajoria R. Perinatal outcome following amniotic septostomy in chronic TTTS is independent of placental angioarchitecture. *J Perinatol* 2003; 23 (6): 498-503.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Arabin B, Laurini RN, van EJ, Nicolaidis KH. Treatment of twin-twin transfusion syndrome by laser and digoxin. Biophysical and angiographic evaluation. *Fetal Diagn Ther* 1998; 13 (3): 141-6.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Arias F, Sunderji S, Gimpelson R, Colton E. Treatment of acardiac twinning. *Obstet Gynecol* 1998; 91 (5 Pt 2): 818-21.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Athanasiadis AP, Zafrakas M, Tarlatzis BC, Vaitis V, Mikos T, Bontis J. Multifetal pregnancy reduction in pregnancies with a monochorionic component. *Fertil Steril* 2005; 83 (2): 474-6.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Bajoria R. Chorionic plate vascular anatomy determines the efficacy of amnioreduction therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13 (6): 1709-13.

Kommentar: Auswertung

Baldwin VJ, Wittmann BK. Pathology of intragestational intervention in twin-to-twin transfusion syndrome. *Pediatr Pathol* 1990; 10 (1-2): 79-93.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Banek CS, Hecher K, Hackeloer BJ, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (4): 876-80.

Stellungnahme Partnerschaft Praxis Kurfürstendamm, Dr. R. Becker

Kommentar: Auswertung

Barrea C, Hornberger LK, Alkazaleh F, McCrindle BW, Roberts A, Berezovska O, Windrim R, Seaward PG, Smallhorn JF, Ryan G. Impact of selective laser ablation of placental anastomoses on the cardiovascular pathology of the recipient twin in severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195 (5): 1388-95.

Kommentar: Auswertung

Baschat AA, Muench MV, Mighty HE, Harman CR. Successful intrauterine management of severe fetofetal transfusion in a monochorionic triplet pregnancy using bipolar umbilical cord coagulation. *Fetal Diagn Ther* 2003; 18 (6): 397-400.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Beasley E, Megerian G, Gerson A, Roberts NS. Monoamniotic twins: case series and proposal for antenatal management. *Obstet Gynecol* 1999; 93 (1): 130-4.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Beck M, Graf C, Ellenrieder B, Bokenkamp A, Huber A, Hecher K, Bartmann P. Long-term outcome of kidney function after twin-twin transfusion syndrome treated by intrauterine laser coagulation. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (11): 1657-9.

Kommentar: Auswertung

Bellotti M, Rognoni G, de GC, Panteghini M, Berlanda N, Ferrazzi E, Buscaglia M. Controlled fetal blood-letting of the recipient twin as a new method for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome: preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18 (6): 666-8.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Benson CB, Doubilet PM, Acker D, Heffner LJ. Multifetal pregnancy reduction of both fetuses of a monochorionic pair by intrathoracic potassium chloride injection of one fetus. *J Ultrasound Med* 1998; 17 (7): 447-9.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Berg C, Baschat AA, Geipel A, Germer U, Smrcek J, Krapp M, Gembruch U. First trimester twin-to-twin transfusion syndrome in a trichorionic quadruplet pregnancy--a diagnostic challenge. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17 (6): 357-61.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Bergh C, Moller A, Nilsson L, Wikland M. Obstetric outcome and psychological follow-up of pregnancies after embryo reduction. *Hum Reprod* 1999; 14 (8): 2170-5.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Berghella V, Kaufmann M. Natural history of twin-twin transfusion syndrome. *J Reprod Med* 2001; 46 (5): 480-4.

Kommentar: Auswertung

Breysem L, Naulaers G, Deprest J, Schoubroeck DV, Daniels H, Lammens M, Smet MH. Postnatal cranial ultrasonographic findings in fetofetal transfusion syndrome. *Eur Radiol* 2002; 12 (12): 2926-32.

Kommentar: Auswertung

Bussey JG, Luks F, Carr SR, Plevyak M, Tracy TF, Jr. Minimal-access fetal surgery for twin-to-twin transfusion syndrome. *Surg Endosc* 2004; 18 (1): 83-6.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Cavicchioni O, Yamamoto M, Robyr R, Takahashi Y, Ville Y. Intrauterine fetal demise following laser treatment in twin-to-twin transfusion syndrome. *BJOG* 2006; 113 (5): 590-4.

Kommentar: Auswertung

Chang J, Tracy TF, Jr., Carr SR, Sorrells DL, Jr., Luks FI. Port insertion and removal techniques to minimize premature rupture of the membranes in endoscopic fetal surgery. *J Pediatr Surg* 2006; 41 (5): 905-9.

Kommentar: Auswertung

Chang YL, Chmait RH, Bornick PW, Allen MH, Quintero RA. The role of laser surgery in dissecting the etiology of absent or reverse end-diastolic velocity in the umbilical artery of the donor twin in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195 (2): 478-83.

Kommentar: Auswertung

Cincotta RB, Gray PH, Phythian G, Rogers YM, Chan FY. Long term outcome of twin-twin transfusion syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83 (3): F171-F176.

Kommentar: Auswertung

Cooper R, Bornick PW, Allen M, Quintero R. Endoscopic documentation of unintentional perforation of the dividing membrane during amnioreduction for twin-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16 (2): 101-4.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

De Lia JE, Carr MH. Pregnancy loss after successful laser surgery for previable twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187 (2): 517-8.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

De Lia JE, Lamboy MJ. Congenital skin loss following Nd:YAG placental photocoagulation. *Burns* 1999; 25 (4): 366-7.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

De Lia JE, Kuhlmann RS, Lopez KP. Treating previable twin-twin transfusion syndrome with fetoscopic laser surgery: outcomes following the learning curve. *J Perinat Med* 1999; 27 (1): 61-7.

Kommentar: Auswertung

De Lia JE, Kuhlmann RS, Harstad TW, Cruikshank DP. Fetoscopic laser ablation of placental vessels in severe previable twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172 (4 Pt 1): 1202-8.

Kommentar: Auswertung

De Lia JE, Cruikshank DP, Keye WR, Jr. Fetoscopic neodymium:YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1990; 75 (6): 1046-53.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

De Paepe ME, Friedman RM, Poch M, Hansen K, Carr SR, Luks FI. Placental findings after laser ablation of communicating vessels in twin-to-twin transfusion syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7 (2): 159-65.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

del Rio M, Martinez JM, Galindo A, Figueras F, Palacio M, Borrell A, Puerto B, Coll O, de la Fuente P. Successful selective termination at 17 weeks' gestation in monochorionic monoamniotic twin pregnancy affected by twin-twin transfusion syndrome and discordant for hypoplastic left heart syndrome. *Prenat Diagn* 2005; 25 (13): 1223-5.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Denbow ML, Overton TG, Duncan KR, Cox PM, Fisk NM. High failure rate of umbilical vessel occlusion by ultrasound-guided injection of absolute alcohol or enbucrilate gel. *Prenat Diagn* 1999; 19 (6): 527-32.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Dennis LG, Winkler CL. Twin-to-twin transfusion syndrome: aggressive therapeutic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177 (2): 342-7.

Kommentar: Auswertung

Deprest JA, Audibert F, Van Schoubroeck D, Hecher K, Mahieu-Caputo D. Bipolar coagulation of the umbilical cord in complicated monochorionic twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (2): 340-5.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Deprest JA, Van Ballaer PP, Evrard VA, Peers KH, Spitz B, Steegers EA, Vandenberghe K. Experience with fetoscopic cord ligation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 81 (2): 157-64.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Dickinson JE, Evans SF. Obstetric and perinatal outcomes from the Australian and New Zealand twin-twin transfusion syndrome registry. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (3): 706-12.

Kommentar: Auswertung

Dickinson JE. Severe twin-twin transfusion syndrome: current management concepts. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35 (1): 16-21.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Diehl W, Hecher K, Zikulnig L, Vetter M, Hackeloer BJ. Placental vascular anastomoses visualized during fetoscopic laser surgery in severe mid-trimester twin-twin transfusion syndrome. *Placenta* 2001; 22 (10): 876-81.

Kommentar: Auswertung

Dommergues M, Mandelbrot L, Delezoide AL, Aubry MC, Fermont L, Caputo-Mahieu D, Dumez Y. Twin-to-twin transfusion syndrome: selective feticide by embolization of the hydropic fetus. *Fetal Diagn Ther* 1995; 10 (1): 26-31.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Elliott JP, Urig MA, Clewell WH. Aggressive therapeutic amniocentesis for treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1991; 77 (4): 537-40.

Kommentar: Auswertung

Feingold M, Cetrulo CL, Newton ER, Weiss J, Shagr C, Shmoys S. Serial amniocenteses in the treatment of twin to twin transfusion complicated with acute polyhydramnios. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1986; 35 (1-2): 107-13.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Feldstein VA, Machin GA, Albanese CT, Sandberg P, Farrell JA, Farmer DL, Harrison MR. Twin-twin transfusion syndrome: the 'Select' procedure. *Fetal Diagn Ther* 2000; 15 (5): 257-61.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Fieni S, Gramellini D, Piantelli G, Verrotti C, Cavallotti D. Twin-twin transfusion syndrome: a review of treatment option. *Acta Biomed* 2004; 75 (Suppl 1): 34-9.

Kommentar: Auswertung

Fowler SF, Sydorak RM, Albanese CT, Farmer DL, Harrison MR, Lee H. Fetal endoscopic surgery: lessons learned and trends reviewed. *J Pediatr Surg* 2002; 37 (12): 1700-2.

Kommentar: Auswertung

Fox C, Kilby MD, Khan KS. Contemporary treatments for twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 105 (6): 1469-77.

Kommentar: Auswertung

Frusca T, Soregaroli M, Fichera A, Taddei F, Villani P, Accorsi P, Martelli P. Pregnancies complicated by Twin-Twin transfusion syndrome: outcome and long-term neurological follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107 (2): 145-50.

Kommentar: Auswertung

Gallot D, Laurichesse H, Lemery D. Selective feticide in monochorionic twin pregnancies by ultrasound-guided umbilical cord occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22 (5): 484-8.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Gardiner HM, Taylor MJ, Karatza A, Vanderheyden T, Huber A, Greenwald SE, Fisk NM, Hecher K. Twin-twin transfusion syndrome: the influence of intrauterine laser photocoagulation on arterial distensibility in childhood. *Circulation* 2003; 107 (14): 1906-11.

Kommentar: Auswertung

Gardner K. Twin transfusion syndrome. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1993; 22 (1): 64-71.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Garry D, Lysikiewicz A, Mays J, Canterino J, Tejani N. Intra-amniotic pressure reduction in twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1998; 18 (4): 284-6.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Ghulmiyyah LM, Perloe M, Tucker MJ, Zimmermann JH, Eller DP, Sills ES. Monochorionic-triamniotic triplet pregnancy after intracytoplasmic sperm injection, assisted hatching, and two-embryo transfer: first reported case following IVF. *BMC Pregnancy Childbirth* 2003; 3 (1): 4.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Gire C, Nicaise C, ShoJai R, Chau C, Boubli L, d'Ercole C. Preterm premature rupture of membrane and twin-to-twin transfusion syndrome before 20 weeks: a favourable outcome. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17 (4): 252-4.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Golaszewski T, Plockinger B, Golaszewski S, Frigo P, Deutinger J, Bernaschek G. Praenatales Management des fetofetalen Transfusionssyndroms. [Prenatal management of fetofetal transfusion syndrome]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995; 55 (4): 218-22.

Kommentar: Auswertung

Graef C, Ellenrieder B, Hecher K, Hackeloer BJ, Huber A, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome of 167 children after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194 (2): 303-8.

Kommentar: Auswertung

Gratacos E, Van SD, Carreras E, Devlieger R, Roma E, Cabero L, Deprest J. Impact of laser coagulation in severe twin-twin transfusion syndrome on fetal Doppler indices and venous blood flow volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20 (2): 125-30.

Kommentar: Auswertung

Gratacos E, Van SD, Carreras E, Devlieger R, Roma E, Cabero L, Deprest J. Transient hydropic signs in the donor fetus after fetoscopic laser coagulation in severe twin-twin transfusion syndrome: incidence and clinical relevance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19 (5): 449-53.

Kommentar: Auswertung

Gray PH, Cincotta R, Chan FY, Soong B. Perinatal outcomes with laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Twin Res Hum Genet* 2006; 9 (3): 438-43.

Kommentar: Auswertung

Grischke EM, Boos R, Schmidt W, Bastert G. Zwillingschwangerschaften mit feto-fetalem Transfusionssyndrom. [Twin pregnancies with fetofetal transfusion syndrome]. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1990; 194 (1): 17-21.

Kommentar: Auswertung

Gul A, Cebeci A, Yildirim G, Aslan H, Ceylan Y. Successful intrauterine treatment with alcohol ablation in a case of acardiac twin pregnancy. *J Perinatol* 2005; 25 (5): 352-5.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Gul A, Aslan H, Polat I, Cebeci A, Bulut H, Sahin O, Ceylan Y. Natural history of 11 cases of twin-twin transfusion syndrome without intervention. *Twin Res* 2003; 6 (4): 263-6.

Kommentar: Auswertung

Gussi IL, Nizard J, Yamamoto M, Robyr R, Ville Y. Maternal pseudo primary hyperaldosteronism in twin-to-twin transfusion syndrome. *BJOG* 2007; 114 (1): 65-9.

Kommentar: Auswertung

Harirah H, Donia SE, Jones DC, Hsu CD. Monoamniotic twins in a triplet gestation with favorable outcome. *Conn Med* 2001; 65 (7): 395-7.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Hartung J, Chaoui R, Bollmann R. Amniotic fluid pressure in both cavities of twin-to-twin transfusion syndrome: a vote against septostomy. *Fetal Diagn Ther* 2000; 15 (2): 79-82.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Has R, Akhan S, Topuz S, Ermis H, Iyibozkurt C, Ibrahimoglu L. Therapeutic amniocentesis for treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271 (1): 22-5.

Kommentar: Auswertung

Hayakawa M, Oshiro M, Mimura S, Katou Y, Takahashi R, Nishikawa H, Ohashi N, Tauchi N, Suzuki C. Twin-to-twin transfusion syndrome with hydrops: a retrospective analysis of ten cases. *Am J Perinatol* 1999; 16 (6): 263-7.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Hayashi A, Kikuchi A, Joshita N, Matsumoto Y, Tatematsu M, Horikoshi T, Ogiso Y, Unno N. Monochorionic triplet pregnancy complicated by severe fetofetal transfusion. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31 (5): 414-20.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Hayashi S, Sago H, Hayashi R, Nakagawa S, Kitagawa M, Miyasaka K, Chiba T, Natori M. Manifestation of mirror syndrome after fetoscopic laser photocoagulation in severe twin-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21 (1): 51-4.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Hecher K, Diehl W, Zikulnig L, Vetter M, Hackeloer BJ. Endoscopic laser coagulation of placental anastomoses in 200 pregnancies with severe mid-trimester twin-to-twin transfusion syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92 (1): 135-9.

Kommentar: Auswertung

Hecher K, Plath H, Bregenzer T, Hansmann M, Hackeloer BJ. Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (3 Pt 1): 717-24.

Stellungnahme Prof. Hackelöer

Kommentar: Auswertung

Herberg U, Gross W, Bartmann P, Banek CS, Hecher K, Breuer J. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation. *Heart* 2006; 92 (1): 95-100.

Kommentar: Auswertung

Hirose M, Murata A, Kita N, Aotani H, Takebayashi K, Noda Y. Successful intrauterine treatment with radiofrequency ablation in a case of acardiac twin pregnancy complicated with a hydropic pump twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23 (5): 509-12.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Hong SG, Wang CW, Huang HY, Soong YK. Successful outcome of intrathoracic injection of autologous amniotic fluid in fetal reduction: report of two cases. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21 (9): 343-5.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Huber A, Diehl W, Bregenzer T, Hackeloer BJ, Hecher K. Stage-related outcome in twin-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser coagulation. *Obstet Gynecol* 2006; 108 (2): 333-7.

Kommentar: noch nicht ausgewertet

Hubinont C, Bernard P, Pirot N, Biard J, Donnez J. Twin-to-twin transfusion syndrome: treatment by amniodrainage and septostomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92 (1): 141-4.

Kommentar: Auswertung

Ishii K, Chmait RH, Martinez JM, Nakata M, Quintero RA. Ultrasound assessment of venous blood flow before and after laser therapy: approach to understanding the pathophysiology of twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24 (2): 164-8.

Kommentar: Auswertung

Ito T, Kadowaki K, Takahashi H, Nagata N, Makio A, Terakawa N. Hysterotomy and selective delivery of an intrauterine dead fetus to prevent intrauterine death or brain damage of the surviving fetus in monochorionic twin pregnancy. *J Perinat Med* 1997; 25 (1): 115-7.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Jauniaux E, Holmes A, Hyett J, Yates R, Rodeck C. Rapid and radical amniodrainage in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2001; 21 (6): 471-6.

Kommentar: Auswertung

Johnsen SL, Albrechtsen S, Pirhonen J. Twin-twin transfusion syndrome treated with serial amniocenteses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83 (4): 326-9.

Kommentar: Auswertung

Johnson JR, Rossi KQ, O'shaughnessy RW. Amnioreduction versus septostomy in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 (5): 1044-7.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Kanaya H, Murata Y, Oku H, Hashimoto S, Morimoto Y, Murata T, Sugihara K, Nagata F, Nakaoka Y, Fukuda A. Successful monozygotic twin delivery following in vitro maturation of oocytes retrieved from a woman with polycystic ovary syndrome: Case Report. *Hum Reprod* 2006; 21 (7): 1777-80.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Karageyim Karsidag AY, Kars B, Dansuk R, Api O, Unal O, Turan MC, Goynumer G. Brain damage to the survivor within 30 min of co-twin demise in monochorionic twins. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20 (2): 91-5.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Lau TK, Leung TY, Fung TY, Leung TN. Treatment of twin-twin transfusion syndrome by fetoscopic laser photocoagulation. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117 (9): 1431-4.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Leung WC, Jouannic JM, Hyett J, Rodeck C, Jauniaux E. Procedure-related complications of rapid amniodrainage in the treatment of polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23 (2): 154-8.

Kommentar: Auswertung

Lewi L, Jani J, Cannie M, Robyr R, Ville Y, Hecher K, Gratacos E, Vandecruys H, Vandecaveye V, Dymarkowski S, Deprest J. Intertwin anastomoses in monochorionic placentas after fetoscopic laser coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: is there more than meets the eye? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194 (3): 790-5.

Kommentar: Auswertung

Lim YK, Tan TY, Zuzarte R, Daniel ML, Yeo GS. Outcomes of twin-twin transfusion syndrome managed by a specialised twin clinic. *Singapore Med J* 2005; 46 (8): 401-6.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Lopriore E, van den Wijngaard JP, Middeldorp JM, Oepkes D, Walther FJ, van Gemert MJ, Vandenbussche FP. Assessment of Feto-fetal Transfusion Flow Through Placental Arterio-venous Anastomoses in a Unique Case of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Placenta* 2007; 28 (2-3): 309-211.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Lopriore E, van Wezel-Meijler G, Middeldorp JM, Sueters M, Vandenbussche FP, Walther FJ. Incidence, origin, and character of cerebral injury in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194 (5): 1215-20.

Kommentar: Auswertung

Lopriore E, Sueters M, Middeldorp JM, Oepkes D, Vandenbussche FP, Walther FJ. Neonatal outcome in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser occlusion of vascular anastomoses. *J Pediatr* 2005; 147 (5): 597-602.

Kommentar: Auswertung

Lopriore E, Nagel HT, Vandenbussche FP, Walther FJ. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189 (5): 1314-9.

Kommentar: Auswertung

Luks FI, Carr SR, Plevyak M, Craigo SD, Athanassiou A, Ralston SJ, Tracy TF, Jr. Limited prognostic value of a staging system for twin-to-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19 (3): 301-4.

Kommentar: Auswertung

Mari G, Roberts A, Detti L, Kovanci E, Stefos T, Bahado-Singh RO, Deter RL, Fisk NM. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the International Amnioreduction Registry. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 (3): 708-15.

Kommentar: Auswertung

Mari G, Detti L, Oz U, Abuhamad AZ. Long-term outcome in twin-twin transfusion syndrome treated with serial aggressive amnioreduction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183 (1): 211-7.

Kommentar: Auswertung

Matsuda Y, Kouno S. Fetal and neonatal outcomes in twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence including cerebral palsy. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17 (5): 268-71.

Kommentar: Auswertung

Mielke G, Mayer R, Franz H, Gonser M, Marzusch K. Prenatally detected reversal of donor-recipient roles in twin-to-twin transfusion syndrome following in utero treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (4): 503-5.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Moise KJ, Jr., Dorman K, Lamvu G, Saade GR, Fisk NM, Dickinson JE, Wilson RD, Gagnon A, Belfort MA, O'Shaughnessy RO, Chitkara U, Hassan SS, Johnson A, Sciscione A, Skupski D. A randomized trial of amnioreduction versus septostomy in the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193 (3 Pt 1): 701-7.

Kommentar: Auswertung

Moreira de Sa RA, Salomon LJ, Takahashi Y, Yamamoto M, Ville Y. Analysis of fetal growth after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome. *J Ultrasound Med* 2005; 24 (9): 1213-9.

Kommentar: Auswertung

Myers LB, Watcha MF. Epidural versus general anesthesia for twin-twin transfusion syndrome requiring fetal surgery. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19 (3): 286-91.

Kommentar: Auswertung

Nakata M, Chmait RH, Quintero RA. Umbilical cord occlusion of the donor versus recipient fetus in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23 (5): 446-50.

Kommentar: Auswertung

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Interventional procedures programme. Intrauterine laser ablation of placental vessels for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. Stand: August 2006. [://guidance.nice.org.uk/docref.aspx?o=ip3336overview](http://guidance.nice.org.uk/docref.aspx?o=ip3336overview) , Zugriff am 18.04.2007.

Kommentar: Auswertung (s. auch NICE guidance)

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Intrauterine laser ablation of placental vessels for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. Stand: Dezember 2006.

[://guidance.nice.org.uk/ipg198/guidance/pdf/English](http://guidance.nice.org.uk/ipg198/guidance/pdf/English) , Zugriff am 18.04.2007.

Kommentar: Auswertung (zusammen mit NICE overview)

Nicolini U, Poblete A, Boschetto C, Bonati F, Roberts A. Complicated mono chorionic twin pregnancies: experience with bipolar cord coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 (3): 703-7.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Nizard J, Bonnet D, Fermont L, Ville Y. Acquired right heart outflow tract anomaly without systemic hypertension in recipient twins in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18 (6): 669-72.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Nores J, Athanassiou A, Elkadry E, Malone FD, Craigo SD, D'Alton ME. Gender differences in twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90 (4 Pt 1): 580-2.

Kommentar: Auswertung

Norwitz ER, Hoyte LP, Jenkins KJ, van d, V, Ratiu P, Rodriguez-Thompson D, Wilkins-Haug L, Tempany CM, Fishman SJ. Separation of conjoined twins with the twin reversed-arterial-perfusion sequence after prenatal planning with three-dimensional modeling. *N Engl J Med* 2000; 343 (6): 399-402.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Pedreira DA, Acacio GL, Drummond CL, Oliveira RC, Deutsch AD, Taborda WG. Laser for the treatment of twin to twin transfusion syndrome. *Acta Cir Bras* 2005; 20 (6): 478-81.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Pfeiffer KA, Plath H, Reinsberg J, Fahnenstich H, Schmolling J. Maternale und fetale Digoxinspiegel bei fetofetalem Transfusionssyndrom (FFTS). [Maternal and fetal digoxin level in fetofetal transfusion syndrome (FFTS)]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2000; 204 (1): 26-30.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Pinette MG, Pan Y, Pinette SG, Stubblefield PG. Treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1993; 82 (5): 841-6.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Quintero RA, Martinez JM, Lopez J, Bermudez C, Becerra C, Morales W, Arroyo J. Individual placental territories after selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 (4): 1112-8.

Kommentar: Auswertung

Quintero RA, Kontopoulos EV, Chmait R, Bornick PW, Allen M . Management of twin-twin transfusion syndrome in pregnancies with iatrogenic detachment of membranes following therapeutic amniocentesis and the role of interim amniopatch. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26 (6): 628-33.

Kommentar: Auswertung

Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermudez C, Cincotta R, Chan FY, Allen MH. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (5): 1333-40.

Kommentar: Auswertung

Quintero RA, Bornick PW, Allen MH, Johson PK. Selective laser photocoagulation of communicating vessels in severe twin-twin transfusion syndrome in women with an anterior placenta. *Obstet Gynecol* 2001; 97 (3): 477-81.

Kommentar: Auswertung

Quintero RA, Comas C, Bornick PW, Allen MH, Kruger M. Selective versus non-selective laser photocoagulation of placental vessels in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16 (3): 230-6.

Kommentar: Auswertung

Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19 (8 Pt 1): 550-5.

Kommentar: Auswertung

Quintero RA, Morales WJ, Mendoza G, Allen M, Kalter CS, Giannina G, Angel JL. Selective photocoagulation of placental vessels in twin-twin transfusion syndrome: evolution of a surgical technique. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53 (12 Suppl): S97-103.

Kommentar: Auswertung

Quintero RA, Romero R, Reich H, Goncalves L, Johnson MP, Carreno C, Evans MI. In utero percutaneous umbilical cord ligation in the management of complicated monochorionic multiple gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8 (1): 16-22.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Roberts D, Neilson JP, Weindling AM. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD002073.

Kommentar: Auswertung

Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, Ville Y. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194 (3): 796-803.

Kommentar: Auswertung

Robyr R, Boulvain M, Lewi L, Huber A, Hecher K, Deprest J, Ville Y. Cervical length as a prognostic factor for preterm delivery in twin-to-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser coagulation of chorionic plate anastomoses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25 (1): 37-41.

Kommentar: Auswertung

Robyr R, Yamamoto M, Ville Y. Selective feticide in complicated monochorionic twin pregnancies using ultrasound-guided bipolar cord coagulation. *BJOG* 2005; 112 (10): 1344-8.

Kommentar: Auswertung

Saade GR, Belfort MA, Berry DL, Bui TH, Montgomery LD, Johnson A, O'Day M, Olson GL, Lindholm H, Garoff L, Moise KJ, Jr. Amniotic septostomy for the treatment of twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence. *Fetal Diagn Ther* 1998; 13 (2): 86-93.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Santiago JC, Ramos-Corp, Castillo MJ. Endoscopic laser surgery after therapeutic amniocentesis in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 92 (3): 262-3.

Kommentar: Auswertung

Sau AK, Langford K, Elliott C, Su LL, Maxwell DJ. Monoamniotic twins: what should be the optimal antenatal management? *Twin Res* 2003; 6 (4): 270-4.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Saunders NJ, Snijders RJ, Nicolaides KH. Therapeutic amniocentesis in twin-twin transfusion syndrome appearing in the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166 (3): 820-4.

Kommentar: Auswertung

Schneider KT, Vetter K, Huch R, Huch A. Acute polyhydramnios complicating twin pregnancies. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1985; 34 (3-4): 179-84.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351 (2): 136-44.

Kommentar: Auswertung

Senat MV, Loizeau S, Couderc S, Bernard JP, Ville Y. The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monochorionic twin. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189 (5): 1320-4.

Kommentar: Auswertung

Senat MV, Bernard JP, Loizeau S, Ville Y. Management of single fetal death in twin-to-twin transfusion syndrome: a role for fetal blood sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20 (4): 360-3.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Sepulveda W, Surerus E, Vandecruys H, Nicolaidis KH. Fetofetal transfusion syndrome in triplet pregnancies: outcome after endoscopic laser surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 (1): 161-4.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Sepulveda W, Corral E, Aiello H, Otano L, Paredes R, Escobar MF, Heredia F, Quiroz V. Intrafetal alcohol chemosclerosis of acardiac twins: a multicenter experience. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19 (5): 448-52.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Sepulveda W, Hasbun J, Dezerega V, Devoto JC, Alcalde JL. Successful sonographically guided laser ablation of a large acardiac twin at 26 weeks' gestation. *J Ultrasound Med* 2004; 23 (12): 1663-6.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Sergi C, Grischke EM, Schnabel PA, Sippel F, Adam S, Krempien B, Otto HF. Akardius oder "Twin-Reversed-Arterial-Perfusion"-Sequenz. Bericht über 4 Geminigraviditäten und Uebersicht ueber den aktuellen Stand der therapeutischen Möglichkeiten. [Acardius or "twin-reversed arterial perfusion" sequence. Report of four cases and review of current therapeutic possibilities]. *Pathologie* 2000; 21 (4): 308-14.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Shah DM, Chaffin D. Perinatal outcome in very preterm births with twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161 (5): 1111-3.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Shiller JG, Winter SD. Twin transfusion syndrome: treatment by reciprocal postnatal phlebotomy and transfusion. *Conn Med* 1971; 35 (7): 427-8.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Shorland J. Management of the twin transfusion syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 1971; 10 (3): 160-3.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Skupski DW, Gurushanthaiah K, Chasen S. The effect of treatment of twin-twin transfusion syndrome on the diagnosis-to-delivery interval. *Twin Res* 2002; 5 (1): 1-4.

Kommentar: Auswertung

Skupski DW. Changes in survival of twins delivered after twin-twin transfusion syndrome versus preterm singletons over the calendar years 1970-1994. *Fetal Diagn Ther* 1998; 13 (6): 334-8.

Kommentar: Auswertung

Smrcek JM, Germer U, Krokowski M, Berg C, Krapp M, Geipel A, Gembruch U. Prenatal ultrasound diagnosis and management of body stalk anomaly: analysis of nine singleton and two multiple pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21 (4): 322-8.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Sogaard K, Skibsted L, Brocks V. Acardiac twins: pathophysiology, diagnosis, outcome and treatment. Six cases and review of the literature. *Fetal Diagn Ther* 1999; 14 (1): 53-9.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Sohn C, Wallwiener D, Kurek R, Hahn U, Schiesser M, Bastert G. Treatment of the twin-twin transfusion syndrome: initial experience using laser-induced interstitial thermotherapy. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11 (6): 390-7.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Sutcliffe AG, Sebire NJ, Pigott AJ, Taylor B, Edwards PR, Nicolaidis KH. Outcome for children born after in utero laser ablation therapy for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *BJOG* 2001; 108 (12): 1246-50.

Kommentar: Auswertung

Swain S, Cameron AD, McNay MB, Howatson AG. Prenatal diagnosis and management of nonimmune hydrops fetalis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999; 39 (3): 285-90.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Sydorak RM, Feldstein V, Machin G, Tsao K, Hirose S, Lee H, Farmer DL, Harrison MR, Albanese CT. Fetoscopic treatment for discordant twins. *J Pediatr Surg* 2002; 37 (12): 1736-9.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Takahashi Y, Iwagaki S, Nakagawa Y, Kawabata I, Tamaya T. Uterine contractions might increase heart preload in the recipient fetus in early-onset twin-twin transfusion syndrome: an ultrasound assessment. *Prenat Diagn* 2004; 24 (12): 977-80.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Takeda T, Minekawa R, Makino M, Sugiyama T, Murata Y, Suehara N. Hyperreactio luteinalis associated with severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53 (4): 243-6.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Taylor MJ, Shalev E, Tanawattanacharoen S, Jolly M, Kumar S, Weiner E, Cox PM, Fisk NM. Ultrasound-guided umbilical cord occlusion using bipolar diathermy for Stage III/IV twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2002; 22 (1): 70-6.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Taylor MJ, Govender L, Jolly M, Wee L, Fisk NM. Validation of the Quintero staging system for twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 2002; 100 (6): 1257-65.

Kommentar: Auswertung

Thilaganathan B, Gloeb DJ, Sairam S, Tekay A. Sono-endoscopic delineation of the placental vascular equator prior to selective fetoscopic laser ablation in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16 (3): 226-9.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Tjoa ML, Jani J, Lewi L, Peter I, Wataganara T, Johnson KL, Bianchi DW, Deprest JA. Circulating cell-free fetal messenger RNA levels after fetoscopic interventions of complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195 (1): 230-5.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Trespidi L, Boschetto C, Caravelli E, Villa L, Kustermann A, Nicolini U. Serial amniocenteses in the management of twin-twin transfusion syndrome: when is it valuable? *Fetal Diagn Ther* 1997; 12 (1): 15-20.

Kommentar: Auswertung

Urigoien MA, Clewell WH, Elliott JP. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163 (5 Pt 1): 1522-6.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Van Schoubroeck D, Lewi L, Ryan G, Carreras E, Jani J, Higuera T, Deprest J, Gratacos E. Fetoscopic surgery in triplet pregnancies: a multicenter case series. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191 (5): 1529-32.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Ville Y, Hecher K, Gagnon A, Sebire N, Hyett J, Nicolaides K. Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105 (4): 446-53.

Stellungnahme Partnerschaft Praxis Kurfürstendamm, Dr. R. Becker

Kommentar: Auswertung

Ville Y, Sideris I, Nicolaides KH. Amniotic fluid pressure in twin-to-twin transfusion syndrome: an objective prognostic factor. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11 (3): 176-80.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaidis K. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332 (4): 224-7.

Kommentar: s. Auswertung Ville et al. 1998, Ref ID 124

Wataganara T, Gratacos E, Jani J, Becker J, Lewi L, Sullivan LM, Bianchi DW, Deprest JA. Persistent elevation of cell-free fetal DNA levels in maternal plasma after selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in severe midgestational twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 (2): 604-9.

Kommentar: Auswertung

Wee HY, Tan TY, Khoo PC, Agarwal P, Yeo GS. A case series of pre-viable severe twin-twin transfusion syndrome. *Ann Acad Med Singapore* 2003; 32 (5): 645-8.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Weiner CP, Ludomirski A. Diagnosis, pathophysiology, and treatment of chronic twin-to-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther* 1994; 9 (5): 283-90.

Kommentar: Auswertung

Weisz B, Peltz R, Chayen B, Oren M, Zalel Y, Achiron R, Lipitz S. Tailored management of twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23 (5): 451-5.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Yamamoto M, El ML, Robyr R, Leleu F, Takahashi Y, Ville Y. Incidence and impact of perioperative complications in 175 fetoscopy-guided laser coagulations of chorionic plate anastomoses in fetofetal transfusion syndrome before 26 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193 (3 Pt 2): 1110-6.

Kommentar: Auswertung

Young BK, Stephenson CD, Mackenzie AP, Roman AS, Rebarber A, Minior VK, Mayberry P, Timor-Tritsch IE. Combined sonographic and endoscopic umbilical cord occlusion in twin and triplet gestations. *J Perinat Med* 2005; 33 (6): 530-3.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Young BK, Roman AS, Mackenzie AP, Stephenson CD, Minior V, Rebarber A, Timor-Tritsch I. The closure of iatrogenic membrane defects after amniocentesis and endoscopic intrauterine procedures. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19 (3): 296-300.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Zikulnig L, Hecher K, Bregenzer T, Baz E, Hackeloer BJ. Prognostic factors in severe twin-twin transfusion syndrome treated by endoscopic laser surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14 (6): 380-7.

Kommentar: Auswertung

Zosmer N, Bajoria R, Weiner E, Rigby M, Vaughan J, Fisk NM. Clinical and echographic features of in utero cardiac dysfunction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *Br Heart J* 1994; 72 (1): 74-9.

Kommentar: s. Tabelle TTTS-Fallserien

Anhang 2: Tabellen

Tabelle 4 Monochorionizität als Risikofaktor, weitere Endpunkte

Studien mit eigenen Daten, die Chorionizität als Risikofaktor untersuchen Studien; weitere Endpunkte

Nr.	Quelle	Studien- typ	Population	Anzahl Schwanger- schaften	Endpunkt	Ergebnis (<i>eigene Be- rechnungen kursiv</i>)	Weitere Ergebnisse	Anmerkungen
Große Fehlbildungen								
1.	Adegbi- te et al. 2005	Retros- pektive Kohor- tenstudie	alle Zwillings- paare Geburt 24.-34. SSW Krankenhaus Manchester UK 1991-1998	N: 179 MC: 85 DC: 94	Cerebralpare- se	OR=7,1 [3,28-15,8] • In der logistischen Regression erwies sich MC als signifi- kanter Risikofaktor für CP.	• neonatale Komplika- tionen (respiratorisches Versagen; Anämie, Frühgebo- renennetzhautver- änderung) signifi- kant häufiger bei MC; Unterschied signifikant	<u>Ziel-/Fragestellung:</u> • Darstellung der Inzidenz der mit US diagnostizierten CP in Abhängigkeit von Chorionizi- tät, diskordantem Geburts- gewicht, Tod eines Fötus, TTTS <u>Diagnostik der Chorionizität</u> • Ultraschall in der 18.-20. SSW; histologische Unters- uchung der Plazenta postnatal <u>weiteres</u> • Schwangerschaften mit Komplikationen: Tod beider Kinder, Fetozid, fetale Aneup- loidie, fetale Fehlbildungen von Analyse ausgeschlossen
2.	Bejar et al. 1990	Retros- pektive Kohor- tenstudie	konsequente Serie von Zwill- lingen und Drill- lingen Geburt < 36. SSW Krankenhaus San Diego, USA	N: 101 Kinder 89 Zwillinge und 12 Drillin- ge MC: 40 Kinder DC: 61 Kinder	Cerebralpare- se (CP)	OR=12,64 [2,65-60,35]	• 90% der Gefäß- anastomosen der Plazenta wurden bei MC-Kindern festgestellt.	<u>Ziel-/Fragestellung:</u> • Inzidenz der Cerebralparese in Abhängigkeit von Chorioni- zität und Gefäßanastomosen <u>Diagnostik der Chorionizität:</u> • histologische Untersuchung der Plazenta postnatal <u>weiteres:</u> • keine Kontrolle für Zwillings- paare • Mängel in der Ergebnisdar- stellung

Nr.	Quelle	Studien- typ	Population	Anzahl Schwanger- schaften	Endpunkt	Ergebnis (eigene Be- rechnungen kursiv)	Weitere Ergebnisse	Anmerkungen
Adverse Pregnancy Outcome								
3.	Mina- kami et al. 1999	Retros- pektive Kohor- tenstudie	Konsequente Serie von Zwillings- schwanger- schaften Geburt ≥ 24. SSW Kranken- hausdaten- bank Tochigiken, Japan	N: 208 MC: 44 DC: 164	Adverse Pregnancy Outcome = Tod, CP, Mentale Retardierung	OR=3 [7,37-1,22]	<ul style="list-style-type: none"> Bei 8/9 MC-Kindern mit Adverse Pregnancy Outcome wurde TTTS diagnostiziert 	<u>Ziel-/Fragestellung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Zusammenhang von Chorionizität und Outcome der Kinder nach 1 Jahr bei Zwillingschwangerschaften <u>Diagnostik der Chorionizität</u> <ul style="list-style-type: none"> Nachweis per Ultraschall (keine Angaben zum Zeitpunkt) Überprüfung durch Plazentainspektion nach Geburt Sensitivität der US-Diagnostik von 99% (205/208 richtig positiv). <u>weiteres:</u> <ul style="list-style-type: none"> Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen; Alter der Mutter, Anteil Erstgebärende; Anteil künstliche Befruchtung signifikant höher bei DC

Nr.	Quelle	Studien- typ	Population	Anzahl Schwanger- schaften	Endpunkt	Ergebnis (<i>eigene Be- rechnungen kursiv</i>)	Weitere Ergebnisse	Anmerkungen
4.	Vergani et al. 2004	Retros- pektive Kohorte	Zwillingspaa- re geboren <37. SSW Registerda- ten Monza, Ita- lien 1990-2000	N: 356 MC: 80 DC: 141 Chorionizität unbekannt: 135	Adverse Pregnancy Outcome (APO) = neonataler Tod, Totgeburt oder schwere neonatale Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil MC/AO: 48,1% (p=0,008) • Keine Angaben zu Anteil DC/AO • In der logistischen Regression erwies sich Monochorionizität nicht als unabhängiger Prädiktor für APO. 	<ul style="list-style-type: none"> • Gestationsalter, vorzeitige Membranruptur und diskordantes Geburtsgewicht unabhängige Prädiktoren für AO • TTTS kein unabhängiger Prädiktor für AO 	<p><u>Ziel-/Fragestellung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenhang zwischen Risikofaktoren (Chorionizität, diskordantes Geburtsgewicht und Geburtszeitpunkt) und perinatalem Outcome bei frühgeborenen Zwillingen <p><u>Diagnostik der Chorionizität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • monatliche Ultraschall-Diagnostik ab der 28. SSW <p><u>Weiteres:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aufgrund von fehlenden Angaben und der hohen Anzahl von Schwangerschaften mit unbekannter Chorionizität OR nicht berechenbar
weitere Endpunkte								
5.	Chauhan et al. 2004	Retros- pektive Kohor- tenstudie	Zwillings- schwangerschaf- ten Geburt > 26. Woche, ohne fetale Anomalien US-Datenbank 1998-2002	N: 126 MC: 89 DC: 37	<u>Wachstumsstö- rungen</u> Fetale Wach- stumsstörungen (FGR) Diskordanz ≥ 20%	OR=2,01 [1,00-4,03] OR=1,26 [0,64-2,47]	Geburtszeitpunkt und Gestationsalter kein signifikanter Unter- schied MC vs. DC	<p><u>Ziel-/Fragestellung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ist es möglich Wachstumsstö- rungen des Fötus auf der Grundlage von Ultraschall- Daten und den Empfehlun- gen der Evidenced Based Medicine Working Group zu identifizieren? <p><u>Diagnostik:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ultraschall vor der 20. SSW <p><u>Weiteres:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ausführliche Beschreibung des Studiendesigns und der statistischen Analysen;

Nr.	Quelle	Studien- typ	Population	Anzahl Schwanger- schaften	Endpunkt	Ergebnis (<i>eigene Be- rechnungen kursiv</i>)	Weitere Ergebnisse	Anmerkungen
6.	Salomon et. al 2005	Prospek- tive Ko- hortens- tudie	Zwillings- schwangerschaf- ten ab der 11.-14. Woche) Krankenhaus Montpellier Frankreich 2001-2004	N: 182 MC: 20 DC: 162	<u>Wachstumsstö- rungen</u> Diskrepantes Wachstum = Kopf- Rumpf-Länge und geschätztes Ge- stationsalter der Kinder	Kein signifikanter Zusammenhang zwischen diskrepan- tem Wachstum der Zwillinge und Cho- rionizität		<u>Ziel-/Fragestellung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Zusammenhang zwischen diskrepantem Wachstum der Zwillinge und Chorionizität, Art der Empfängnis, Geburtszeitpunkt; biometrischen Parametern sowie Schwangerschaftsoutcome <u>Diagnostik der Chorionizität</u> <ul style="list-style-type: none"> Ultraschall ab der 11. SSW in 2-4 wöchigem Abstand
7.	Savidou et al. 2001	Prospek- tive Ko- hortens- tudie	Konsequente Serie von Zwill- ingsschwanger- schaften mit 2 Lebendge- burten > 24. Woche College Hospital London, UK 1996-1999	N: 666 MC: 171 DC: 495	<u>Schwangerschaft- skomplikationen</u> Pre-Eklampsie	OR=1,32 [0,71-2,44] In der multiplen Reg- ression hatte Chorionizität keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der Pre-Eklampsie.		<u>Ziel-/Fragestellung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Unterschiede in der Inzidenz von Pre-Eklampsie im Vergleich von mono- und dichorionischen Zwillingsschwangerschaften <u>Diagnose der Chorionizität</u> <ul style="list-style-type: none"> Ultraschall in der 10-14. SSW im Rahmen eines Screenings für chromosomale Defekte <u>Weiteres:</u> <ul style="list-style-type: none"> Multiple Regression unter Adjustierung nach Confoundern wie Alter der Mutter, Ethnizität, Raucherstatus, Parität und Gestationsalter

Nr.	Quelle	Studien- typ	Population	Anzahl Schwanger- schaften	Endpunkt	Ergebnis (<i>eigene Be- rechnungen kursiv</i>)	Weitere Ergebnisse	Anmerkungen
8.	Senoo et al. 2000	Retrospektive Kohortenstudie	Serie von Zwillingspaaren Universitätskrankenhaus Sendai Japan 1993-1997	N: 115 2 Gruppen getrennt in Konkordant: MC: 24 DC: 46 und Diskordant: MC: 25 DC: 20	<u>Wachstumsstörungen</u> Inkrementales Fötuswachstum (erfasst nach biometrischen Parametern)	Kein signifikanter Unterschied zwischen MC und DC bei konkordanten Zwillingen Keine Aussage bezüglich Unterschieden zwischen MC und DC bei diskordanten Zwillingen		<u>Ziel-/Fragestellung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Wachstumsmuster in Abhängigkeit von Chorionizität und Diskordanz <u>Diagnostik der Chorionizität:</u> <ul style="list-style-type: none"> Ultraschall in der frühen Schwangerschaft; Zeitpunkt nicht näher erläutert <u>Weiteres:</u> <ul style="list-style-type: none"> Mängel in der Ergebnisdarstellung, daher schwer nachvollziehbar (Vergleich von Zwillings- und Einlingsschwangerschaften)

Tabelle 5: Behandlung TTTS, Kohorten- und Vergleichsstudien (Fallzahl > 15)

Studien mit eigenen Daten und Angaben zur Behandlung des TTTS

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
1.	1007	Bajora 1998	Prospektive Kohortenstudie	Zwillingsschwangerschaften mit TTTS N: 26	Serielle Amnioreduktion		
2.	110	Banek et al. 2003	Prospektive Follow-up Studie	Schwangerschaften mit TTTS N: 73, 89 Neugeborene	Laserkoagulation	<ul style="list-style-type: none"> Überlebensrate (s. Hecher et al. 1999) Neurologische Entwicklung normal in 78% der Neugeborenen 	Ergebnisse teilweise in Hecher et al. 1999 (Ref ID 214), Schwerpunkt dieser Publikation sind die neurologischen Tests
3.	778	Barrea et al. 2006	Kohortenstudie	Schwangerschaften mit schwerem TTTS N: 22	Laserablation	<ul style="list-style-type: none"> Herz-Kreislauf Pathologie 	
4.	807	Beck et al. 2005	Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 18	Laserkoagulation	<ul style="list-style-type: none"> Nierenfunktion Langzeit-Ergebnisse 	kein Unterschied zwischen Donor und Rezipient
5.	938	Berghella et al. 2001	Retrospektive Kohortenstudie + Systematischer Review	Schwangerschaften mit TTTS vor der 28. SSW N: 29 Zusätzlich N: 136 (Literatur-Review)	Schwangerschaftsmanagement (keine Intervention) N: 5 N: 136 (Literatur-Review) Amniozentese, Septostomie, Lasertherapie (Intervention) N: 24	<u>Ergebnisse Primärstudie</u> perinatales Überleben (4 Wo. nach Geburt) <ul style="list-style-type: none"> kein signifikanter Unterschied zwischen keiner Intervention vs. Intervention (48% vs. 40%; RR = 1,7; 95%CI [0,7-4,0]) <u>Ergebnisse Literatur-Review</u> <ul style="list-style-type: none"> Überlebensrate 30% (27/136) normale neurologische Entwick- 	Einzelauswertung für jede Studie des Literatur-Reviews

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
						lung 75% (9/12)	
6.	891	Breysem et al. 2002	Retrospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 18	Laserkoagulation Amniodrainage	<ul style="list-style-type: none"> Überlebensrate 53% Abnormalitäten bei US-Untersuchung des Kopfes 	1 Zwillingspaar ohne Behandlung
7.	786	Cavicchioni et al. 2006	Retrospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit schwerem TTTS vor der 26. SSW Analyse Subgruppe mit IUT N : 45 (von 120)	Laserkoagulation	<ul style="list-style-type: none"> 38% (45/120) intrauteriner Tod eines Fötus 89% (32/36) der Überlebenden Kinder normale neurologische Entwicklung (nach 6. - 44 Monaten nach Geburt) 	
8.	782	Chang et al. 2006	Kohortenstudie	Schwangerschaften mit schwerem TTTS N: 27	Endoskopische Laserablation	<ul style="list-style-type: none"> Intrauteriner Tod eines Zwillings: <ul style="list-style-type: none"> 7 Fälle Median 4 T. nach Eingriff 9 Fälle Median 26 T. nach Eingriff PROM (Premature Rupture Of Membranes= vorzeitiger Blasensprung) 4,2% 	
9.	781	Chang et al. 2006	Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 428	Laser-Photokoagulation	<ul style="list-style-type: none"> Enddiastolische Fluss-Geschwindigkeit 	
10.	955	Cincotta et al. 2000	Kohortenstudie, Vergleichsstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 17	Amnioreduktion	<ul style="list-style-type: none"> Überlebensrate 68% bei TTTS, 82% bei Kontrolle Morbidität neurologische Entwicklung 	Vergleich zwischen TTTS und normaler Kontrolle

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
11.	766	DeLia et al. 1995	Prospektive Kohortenstudie	Mehrlingsschwangerschaften mit TTTS N: 35	Endoskopische Laserablation der PlazentagefäÙe	<ul style="list-style-type: none"> • Frühgeburt der Kinder • Überlebensrate 35% • Normale Entwicklung der Föten 96% 	
12.	986	De Lia et al. 1999	Kohortenstudie	Schwangerschaften mit schwerem TTTS vor der 25. SSW N: 67 (von 100)	Laserkoagulation	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberlebensrate 69% • 8/93 Fehlbildungen (kongenitaler Anophthalmus, Cerebralparese, US-Amputation) davon 4 auf TTTS zurückzuführen 	Dauer der fetalen Pathophysiologie des TTTS verringert eingeschlossen
13.	1030	Dennis et al. 1997	Retrospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 17	aggressive Amniozentese (wiederholte Behandlung) N: 11 unbehandelt N: 6	<ul style="list-style-type: none"> • Überlebensrate 82% Amniozentese vs. 50% in unbehandelter Gruppe • Kinder der Behandlungsgruppe wurden später geboren und hatten ein höheres Geburtsgewicht 	Geringe Fallzahl, aber Vergleich
14.	972	Dickinson et al. 2000	Retrospektive Kohortenstudie Auswertung TTTS-Register in Australien u. Neuseeland	Schwangerschaften mit TTTS N: 112	Amnioreduktion	<ul style="list-style-type: none"> • Überlebensrate 62.5% • neurol. Anomalien bei 27.3% • periventrikuläre Leukomalazie 10,8% • Komplikationen 	Vergleich von Subgruppen
15.	921	Diehl et al. 2001	Kohortenstudie	Schwangerschaften mit schwerem TTTS vor der 26. SSW N: 126	Laserkoagulation	<ul style="list-style-type: none"> • Typ und Anzahl Anastomosen in 4 Gruppen 	Schwerpunkt Gefäßanastomosen

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
16.	1105	Elliott et al. 1991	Prospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 17	aggressive Amniozentese	<ul style="list-style-type: none"> Überlebensrate 79% 	Diskussion anderer Methoden
17.	836	Fieni et al. 2004	Systematischer Review	Schwangerschaften mit TTTS vor der 26. SSW	Laserablation Septostomie Digoxin Nabelschnur-Okklusion	<ul style="list-style-type: none"> Keine Therapie eindeutig überlegen erfolgreiches Outcome von Gestationsalter und Schweregrad des TTTS abhängig Amnioreduktion als Standardtherapie Septostomie keine Überlegenheit in Gesamtüberlebensrate vs. Amnioreduktion Lasertherapie als Alternative Intervention mit Amnioreduktion vergleichbare Überlebensraten 	Auswertung von ca. 30 Studien zu Überlebensraten bei Therapie von TTTS
18.	888	Fowler et al. 2002	Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 26			Entwicklung der chirurgischen Technik im Mittelpunkt
19.	809	Fox et al. 2005	Metaanalyse	Schwangerschaften mit TTTS N: 306 (3 Beobachtungsstudien) N: 142 (1 RCT)	Laserkoagulation Amnioreduktion Septostomie	<p>Gesamtüberlebensrate</p> <ul style="list-style-type: none"> Lasertherapie 56,3%-62,4% Amnioreduktion 38,6-64,3% signifikant höhere Raten bei Laserkoagulation vs. Amnioreduktion Septostomie (1 Studie; N: 7 Fällen) 71,4% 	<p>Literaturrecherche in Medline und Embase, Handsuche</p> <p>Bewertung der methodischen Qualität der Studien eingeschlossen</p> <p>Primärstudien im Rahmen dieser Analyse ausgewertet.</p>

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
						<p>Neurologische Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung bei Lasertherapie vs. Amnioreduktion <p>Komplikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Termination der Schwangerschaft; Neonatale Tode seltener; Totgeburten häufiger bei Lasertherapie vs. Amnioreduktion 	
20.	415	Frusca et al. 2003	retrospektive Kohortenstudie	MC-Schwangerschaften mit TTTS N: 32	Amnioreduktion	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Zusammenhang zwischen neonatalem Überleben und Anzahl der Amnioreduktionen • 13/32 mittlere bis schwere neurologische Störungen • Zusammenhang zwischen abnormer neurologischer Entwicklung des Kindes und mehr als 2 Amnioreduktionen 	
21.	883	Gardiner et al. 2003	Prospektive Kohortenstudie	Zwillingsschwangerschaften N: 50 TTTS: 27	Endoskopische Laserablation der Plazentagefäße N: 14 Nicht-Laser-Therapie (Amnioreduktion, Septostomie, konservative Behandlung) N: 13	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Unterschied im Blutdruck, der Schwere des TTTS und des intrauterinen Wachstums bei beiden Behandlungsgruppen • Diskordanz der Pulswellengeschwindigkeit bei TTTS im Vergleich zu Nicht-TTTS 	
22.	1064	Golaszewski et al. 1995	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS N: 16	Amniozentese Digoxin	Überlebensrate 58% bzw. 60%, Vergleich mit Normalkollektiv	

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
23.	701	Graef et al. 2006	Prospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit schwerem TTTS vor der 25. SSW N:127 (Schwangerschaften), 167 Überlebende	Laserkoagulation Amniozentese (6 Fälle)	<ul style="list-style-type: none"> Überlebensrate 68% Langzeitbeobachtung: neurologische Entwicklung bei 86.8% normal nach ca. 3 Jahren 	Vergleich Donor/Rezipient Literaturvergleich
24.	900	Gratacos et al. 2002	Prospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit schwerem TTTS vor der 26. SSW N: 32	Laserkoagulation	<ul style="list-style-type: none"> Blutfluss in der Nabelschnur 1, 3 und 5 Tage nach Eingriff, Normalisierung am Ende der Studie Überlebensrate 65.6% 	statistische Auswertung
25.	905	Gratacos et al. 2002	Prospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit schwerem TTTS vor der 26. SSW N: 40	Laserkoagulation	<ul style="list-style-type: none"> Inzidenz von Hydrops, Ultraschall nach 1, 3, 5 und 14 Tagen neonatale Überlebensrate 66.2% 	statistische Auswertung, Kollektiv vermutlich teilweise identisch mit Ref ID 900
26.	739	Gray et al. 2006	Prospektive Kohortenstudie, Vergleichsstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 58	Amnioreduktion N: 27 Laserablation N: 31	<ul style="list-style-type: none"> Gesamtüberlebensrate 59.3% gegenüber 77.4% (Unterschied signifikant; p=0,03) neonatale Morbidität niedriger in Lasergruppe Gehirn-Abnormalitäten bei 12% nach Amnioreduktion, keine in Lasergruppe 	Vergleich mit Ergebnissen vor Einführung der Laserablation, statistische Auswertung
27.	1115	Grischke et al. 1990	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS N: 30	Amniozentese	<ul style="list-style-type: none"> Mortalitätsrate in Abhängigkeit von Geburtstermin Missbildungsrate 7% 	Schwerpunkt Diagnostik und Inzidenz des TTTS

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
28.	873	Gul et al. 2003	Prospektive Kohortenstudie	MCDA ¹⁷ Zwillingsschwangerschaften mit TTTS N: 21	Amniodrainage N: 10 keine Intervention N: 11	Neonataler Tod beider Föten <ul style="list-style-type: none"> 60% (6/10) Amniodrainage 63% (7/11) ohne Intervention 	
29.	769	Gussi et al. 2006	Prospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS (16.-26 SSW) N: 60	Amniodrainage	<ul style="list-style-type: none"> Zusammenhang zwischen TTTS und Hyperaldosteronismus bei der Mutter Kein Zusammenhang zwischen TTTS und Renin-Angiotensin-Veränderungen 	
30.	841	Has et al. 2004	Prospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 17	Serielle Amniozentese N: 11 Konservative Behandlung N: 6	<ul style="list-style-type: none"> Gesamtüberlebensrate 38,2% kein signifikanter Unterschied zwischen Amniozentese und konservativ hinsichtlich Gesamtüberlebensrate (40,9% vs. 33,3%) und neurologische Symptome (22,2% vs. 25%) 	
31.	214	Hecher et al. 1999	Prospektive Kohortenstudie aus Deutschland	Schwangerschaften mit schwerem TTTS N: 116 Behandlung 1995-1997	Laserkoagulation N: 73 Amnioreduktion N: 48	<p>Gesamtüberlebensrate</p> <ul style="list-style-type: none"> kein signifikanter Unterschied Lasertherapie vs. Amnioreduktion (61% vs. 51%) <p>Überlebensrate (mehr als 1 Kind)</p> <ul style="list-style-type: none"> signifikant höher bei Lasertherapie (79% vs. 60%) <p>intrauteriner Tod (IUT)</p> <ul style="list-style-type: none"> signifikant seltener bei Lasertherapie (3% vs. 19%) <p>Inzidenz abnormer US-Befunde des Gehirns</p>	

¹⁷ MCDA = monochorionisch diamniotisch

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
						<ul style="list-style-type: none"> • signifikant geringer bei Lasertherapie (6% vs. 18%) 	
32.	961	Hecher et al. 2000	<p>Prospektive Kohortenstudie aus Deutschland</p> <p>Sekundärdatenanalyse der Studie Hecher et al. 1999</p>	<p>Schwangerschaften mit TTTS (16. -25 SSW)</p> <p>N (gesamt): 200</p> <p>Gruppe 1: 73</p> <p>Behandlung 1995-1997 (siehe Hecher et al. 1999)</p> <p>Gruppe 2: 127</p> <p>Behandlung 1997-1999</p>	Laserkoagulation der PlazentagefäÙe	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberlebensrate Anstieg von 61% auf 68% • Überleben beider Kinder Anstieg von 42% auf 54% • Überleben von mindestens 1 Kind 81% bei Gruppe 2 	
33.	813	Herberg et al. 2006	<p>Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Sekundärdatenanalyse der Studie Hecher et al. 1999</p>	<p>Schwangerschaften mit schwerem TTTS</p> <p>N: 73</p> <p>(Population der Studie Hecher et al. 1999)</p> <p>Vergleich mit Daten der Normalpopulation</p>	Laserkoagulation der PlazentagefäÙe	<ul style="list-style-type: none"> • Signifikant höhere Prävalenz kongenitaler Herzerkrankungen (11,2% vs. 0,3%) und pulmonaler Stenose (7,8% vs. 0,03% bei TTTS im Vergleich zur Normalpopulation) 	
34.	960	Hubinot et al. 2000	Systematischer Review	Schwangerschaften mit TTTS	Amniodrainage vs. Septostomie	<p>Perinatale Überlebensrate</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amniodrainage 40-80% (Mittelwert 56%) • Septostomie 57-73% (Mittelwert 65%) 	<ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE-Recherche, keine Angaben zu den eingeschlossenen Studien • große Spannweite bei Amniodrainage durch unterschiedliche Einschlusskriterien (Gestationsalter, Schwe-

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
							regrad TTTS) <ul style="list-style-type: none"> Laut der Autoren Überlebensraten bei der Interventionen mit Laserbehandlung vergleichbar
35.	356	Ishii et al.	Prospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 41	Laserphotokoagulation der Plazentagefäße	Venöser Blutfluss in der Nabelschnur <ul style="list-style-type: none"> Signifikanter Unterschied zwischen Donator und Rezipient vor Intervention Kein Unterschied Intervention 	
36.	934	Jauniaux et al. 2001	Prospektive Kohortenstudie Mit historischer Vergleichsgruppe (Krankenhauskontrollen)	Schwangerschaften mit TTTS N: 30	Amniodrainage: <ul style="list-style-type: none"> Studiengruppe : radikale rapide Prozedur (Beendigung, wenn kein Fruchtwasser absaugbar) Kontrollgruppe : Standardprozedur (Beendigung, bei normalem Fruchtwasservolumen) 	Perinatale Überlebensrate <ul style="list-style-type: none"> 80% Studiengruppe vs. 63% Kontrollgruppe Häufigkeit der Prozeduren signifikant geringer in Studiengruppe Signifikanter Anstieg der Plazentadicke in der Studiengruppe	
37.	857	Johnson et al. 2004	Retrospektive Kohortenstudie	Zwillingschwangerschaften mit TTTS N: 24	Serielle Amniozentese	Perinatale Überlebensrate <ul style="list-style-type: none"> 35,4% 	Inzidenz TTTS 4,75% (24 von 504 Zwillingschwangerschaften)
38.	860	Leung et al. 2003	Prospektive Kohortenstudie	Patienten mit Polyhydramnion ¹⁸	Amniodrainage unter Ultraschall-Überwachung	Prozeduren (gesamt 130) <ul style="list-style-type: none"> 62% der Prozeduren bei TTTS 	

¹⁸ Polyhydramnion = abnorm vermehrtes Volumen der Fruchtwasserflüssigkeit

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
			die	N: 70 TTTS: 33 Nicht- TTTS: 37		(80/130) Prozedurbedingte Komplikationen (Plazentaabbriss, vorzeitiger Blasensprung, Chorioamnionitis, fetale Bradykardie, Frühgeburt innerhalb von 48 Stunden nach Drainage) <ul style="list-style-type: none"> Insgesamt 4/130 (3,1%; 95%CI 1,0- 8,0%) Davon bei TTTS 3/130 (3,8%; 95%CI 1,0-11,0%) und bei Nicht TTTS (2,0%; 95%CI 0-11,0%) 	
39.	788	Lewi et al. 2005	Retrospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS und fetoskopischer Laserkoagulation Gruppe 1: 7 (Intrauteriner Tod beider Föten) Gruppe 2: 53 (Überleben beider Zwillinge)	Fetoskopische Laserkoagulation	Analyse der Art der Gefäßanastomosen durch postnatale Plazentauntersuchung	
40.	866	Lopriore et al. 2003	Retrospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 33	Serielle Amnioreduktion N: 18 Keine intrauterine Intervention N: 11 Konservative Versorgung N: 4	<ul style="list-style-type: none"> Perinatale Überlebensrate 50% (29/58) Cerebralparese 26% (5/19) 	
41.	300	Lopriore et	Prospektive	MC-Schwangerschaften	Endoskopische Laserokk-	<ul style="list-style-type: none"> Primäre Fragestellung war der 	

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
		al. 2005	Kohortenstudie	mit TTTS N: 40	lusion der PlazentagefäÙe	Vergleich der neonatalen Mortalität und Morbidität von Monochorionische Schwangerschaften mit TTTS im Vergleich zu Monochorionischen Schwangerschaften ohne TTTS • Signifikant höheres Risiko für adverse neonatale Outcome bei TTTS	
42.	283	Lopriore et al. 2006	Prospektive Kohortenstudie	Konsequente Serie von Monochorionischen Schwangerschaften N : 108 TTTS: 48 Kein TTTS 60	Fetoskopische Laserbehandlung	Neurologische Störungen (hämorrhagischer und ischämischer Insult) • deutlich höheres Risiko bei TTTS vs. Kein TTTS • OR (vor Geburt erworben) = 5,58 (95%CI [1,05-39,21,] p=0,02) • OR (bei Entlassung) = 2,83 (95%CI [1,0,93-8,94] p=0,0,04)	• Diagnose der neurologischen Störungen durch kranialen US
43.	849	Luks et al. 2004	Prospektive Kohortenstudie	Zwillingschwangerschaften mit TTTS verschiedener Schweregrade (Einteilung nach Ultraschall-Befund) N: 18	Intervention in Abhängigkeit vom Schweregrad des TTTS • Endoskopische Laserablation der PlazentagefäÙe (Grad II) N: 9 • Amnioreduktion (höherer Schweregrade oder Hydramnion)	• Überlebensrate gesamt 67%	Primäre Fragestellung der Studie war es, den Verlauf des TTTS (abgebildet über Schweregrad-einteilung) darzustellen

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
					N: 6		
44.	968	Mari et al. 2000	Prospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 33	Serielle Amnioreduktion	<ul style="list-style-type: none"> 77% (51/66) Lebendgeburten 24-Monats-Überlebensrate 57% (19/33) beide Kinder 70% (23/33) mind.1 Kind 36-Monats-Überlebensrate 65% (33/51) Cerebralparese 4,7% (2 /42 Kindern die mindestens 24 Monate überleben) 	
45.	927	Mari et al. 2001	Retrospektive Kohortenstudie Registerdatenanalyse (internationales Amnioreduktionsregister)	Schwangerschaften mit TTTS N: 223	Serielle Amnioreduktion	<ul style="list-style-type: none"> 78% lebendgeborene Kinder Überlebensraten (nach 4 Wochen) 48,4% (102 / 223) beide Kinder 70,8% (158 / 223) mindestens ein Kind Abnorme neonatale US-Befunde <ul style="list-style-type: none"> 24% Rezipient, 25% Donator 	Die logistische Regression wies signifikanten Zusammenhang der Überlebensrate u.a. mit Gestationsalter bei Geburt, höheres Geburtsgewicht, Präsenz von Hydrops nach.
46.	899	Matsuda et al. 2002	Retrospektive Kohortenstudie	Zwillingsschwangerschaften mit Komplikation TOPS (Twin Oligohydramnios-Polyhydramnios Sequence) N: 52	Serielle Amnioreduktion N: 13	Amniozentese bei Anzeichen vorzeitiger Wehentätigkeit Nach einer Amniozentese wurde bei 69,2% die Schwangerschaft eine weitere Woche verlängert.	
47.	803	Moreira et al. 2005	Prospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS Geburt nach der	Lasertherapie (durchgeführt vor der 26. SSW)	Fötales Wachstum (nach biometrischen Parametern, Z-Score)	Primäre Fragestellung war die Untersuchung

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
			die	24. SSW N: 98 Gruppe 1: 47 (2 lebendgeborene Kinder) Gruppe 2; 51 (1 lebend geborenes Kind)		<ul style="list-style-type: none"> keine signifikanten Veränderungen bei Donator nach Lasertherapie signifikanter Abfall bei Rezipient nach Lasertherapie 	des fötalen Wachstums nach einer Lasertherapie in Abhängigkeit vom Status des Zwillings (Rezipient vs. Donator)
48.	802	Moise et al. 2005	RCT	Schwangerschaften mit TTTS vor der 24. SSW N: 73	Serielle Amnioreduktion N: 36 Septostomie N: 37	<p><u>Primäre Zielvariable:</u> Überleben von mindestens 1 Kind (bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus)</p> <ul style="list-style-type: none"> kein signifikanter Unterschied zwischen Amnioreduktion (78%) vs. Septostomie (80%) RR = 0,94 (95%CI [0,55-0,61] p=0,82) <p><u>Sekundäre Zielvariable:</u> Notwendigkeit der Durchführung von mehr als einer Prozedur</p> <ul style="list-style-type: none"> signifikant häufiger bei Amnioreduktion vs. Septostomie (69% vs. 46%; p = 0,04) <p>In der multivariaten Analyse zeigte sich nach Adjustierung u.a. für Gestationsalter und Geburtsgewicht sich kein Zusammenhang zwischen perinatalem Überleben und der durchgeführten Behandlung.</p>	Bei Frauen mit fortschreitendem TTTS trotz Amnioreduktion oder Septostomie wurden zusätzlich Laserablation oder Nabelschnurokklusion durchgeführt.

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
						(RR = 1,1; 95%CI[0,60-1,94]).	
49.	851	Myers et al.	Retrospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 28	Fetoskopische Laserphotokoagulation <ul style="list-style-type: none"> • unter Vollnarkose • unter epiduraler Narkose 	Analyse der Dauer des Eingriffs und der Medikamentendosis	
50.	845	Nakata et al. 2003	Prospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS (Stadium III / IV) oder diskordanter letaler Anomalie des Fötus oder Hydrops N: 25	Selektiver Fetozid durch Nabelschnurokklusion (UCO) <ul style="list-style-type: none"> • endoskopisch durchgeführte US überwachte Nabelschnurligation (UCL) • endoskopische Nabelschnurphoto-koagulation 	<ul style="list-style-type: none"> • Überlebensrate (Lebendgeburt eines Kindes) • 88% (22 / 25) • Kein signifikanter Unterschied zwischen Donator vs. Rezipient (100% vs. 84,2%) Weitere: <ul style="list-style-type: none"> • 24% (6 / 25) fetale Anomalie u.a. Neuralrohrdefekte, Anenzephalie, intrakranielle Hämorrhagie • Medianes Gestationsalter bei Geburt und vorzeitiger Blasenprung (PPROM) kein signifikanter Unterschied zwischen Donator vs. Rezipient 	
51.	1153	NICE 2006	LL Rapid Review	Schwangerschaften mit TTTS	Intrauterine Laserablation der Plazentagefäße <ul style="list-style-type: none"> • Unter US-Überwachung • Fetoskop weitere Therapieoptionen:	<u>Effektivität</u> Perinatale Gesamtüberlebensrate <ul style="list-style-type: none"> • von 61% (87/142)– 70% (210/300) Überlebensrate mindestens 1 Zwilling	Systematische Recherche in u.a. in Medline, EMBASE, Cochrane Library Laserbehandlung wird empfohlen:

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
					<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaftsmanagement (bei leichten Fällen von TTTS) • Amnioreduktion • Septostomie • Laserablation • Selektiver Fetozid 	<ul style="list-style-type: none"> • 61% (11/18) -83% (79/95) Neurologische Morbidität <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz 1,2% (1/87) – 7,6% (2/26) unter den lebend geborenen Kindern • langfristige neurologische Entwicklung unklar <u>Sicherheit</u> Mögliche Komplikationen <ul style="list-style-type: none"> • Vorzeitiger Blasensprung • Fehlgeburt • Intrauteriner Tod • Infektionen (Chorioamnitis) • vaginale Blutungen • Risiko des Todes der Mutter durch Weiterentwicklung der Technik reduziert 	<ul style="list-style-type: none"> • Durchführung in spezialisierten Zentren durch multidisziplinäre Teams • sorgfältige Auswahl der Fälle • unklar, bei welchen Schweregraden von TTTS Behandlung angemessen Externe u. interne Validität <ul style="list-style-type: none"> • kleine Fallzahlen, da seltene Erkrankung • Einfluss des TTTS-Schweregrades auf Outcome derzeit noch unklar • fehlende Langzeitstudien für neurologische Entwicklung der Kinder
52.	1028	Nores et al. 1997	Retrospektive Kohortenstudie	Zwillingschwangerschaften mit TTTS und schweren Komplikationen (u.a. Stuck Twin; Kombination Poly- und Oligohydramnion) N: 37 (74 Föten)	Amniozentese (25/37) Medikamentengabe (Indomethazin) Nabelschnurligation	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberlebensrate 58% (43/74) • Bei beiden Fällen mit Indomethazin-Behandlung verstarb ein oder beide Kinder in der Perinatalperiode • 33/37 weibliche Zwillingspaare 	Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob Unterschiede zwischen den Geschlechtern bei schwerem TTTS bestehen.

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
53.	334	Quintero et al. 2005	Prospektive kontrollierte Studie	Schwangerschaften mit TTTS und 2 Überlebenden N: 72 MC-Schwangerschaften mit 2 Überlebenden als Kontrolle N: 61	selektive Laserkoagulation	<ul style="list-style-type: none"> Vergleich der Plazenta-Massen, Bestimmung der minimalen Masse für das Überleben nach Laserkoagulation bei TTTS 	Statistische Auswertung
54.	799	Quintero et al. 2005	Retrospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS und Membranablösung nach Amniozentese N: 26	Chirurgische Intervention (Laserkoagulation oder Nabelschnurligatur) nicht chirurgische Intervention (Amniozentese, expectant management)	<ul style="list-style-type: none"> Überlebensrate 80% (chirurgisch) gegenüber 36% (nicht chirurgisch) 	besondere Untergruppe mit TTTS (Komplikation nach Amniozentese)
55.	880	Quintero et al. 2003	Retrospektive Kohortenstudie, Multicenter-Studie (3 Zentren)	Schwangerschaften mit schwerem TTTS vor der 27. SSW N: 173 (3 Zentren)	Serielle Amnioreduktion (N: 78, 3 Zentren) Selektive Laserphotokoagulation (N: 95, 1 Zentrum)	<p>erfolgreiches Schwangerschaftsoutcome (Überleben mind. eines Zwillings)</p> <ul style="list-style-type: none"> signifikant höher bei Lasertherapie vs. Amnioreduktion (83,2% vs. 66,7%) <p>neurologische Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> signifikant geringer bei Lasertherapie vs. Amnioreduktion (4,2% vs. 24,4%) <p>Outcome und neurologische Morbidität signifikant abhängig vom Stadium des TTTS bei Amnioreduktion, nicht bei Lasertherapie</p>	13 Zentren wurden eingeladen, nur 3 übermittelten Daten (Brisbane und Perth in Australien, Tampa in Florida)

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
56.	942	Quintero et al. 2001	Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 72 (davon 35 mit Vorderwand-Plazenta)	Laserkoagulation <ul style="list-style-type: none"> flexibles Endoskop Endoskop mit festem Abstützwinkel 	<ul style="list-style-type: none"> Überlebensrate in beiden Gruppen vergleichbar (80% bei Vorderwand, 75.6% bei Hinterwand-Plazenta) 	2 Techniken zur Laserkoagulation beschrieben
57.	947	Quintero et al. 2003	Retrospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit schwerem TTTS N: 92	selektive Laserkoagulation (N: 74) nicht selektive Laserkoagulation N: 18	<ul style="list-style-type: none"> Vergleich der Überlebensraten (selektiv /nicht selektiv 83.1% gegenüber 61.1%), geringere neurologische Komplikationen mit neuer Technik 	neue Methode, statistische Auswertung
58.	977	Quintero et al. 1999	Kohortenstudie	Schwangerschaften mit schwerem TTTS N: 80	Laserkoagulation Nabelschnur-Ligation Amniozentese	Überleben von mind. 1 Zwilling <ul style="list-style-type: none"> Laserkoagulation (68%, 28/41) Amniozentese (67%, 6/9) Überleben eines Zwillings Nabelschnur-Ligation (80%, 12/15) Überlebensraten abhängig vom Stadium TTTS 	<p>Methode zur Stadieneinteilung des TTTS</p> <p>Berechnung der Überlebensraten für Patienten mit vollständigem Doppelerbefund</p> <p>s. auch Quintero et al. 2003 (Ref ID 880)</p>
59.	999	Quintero et al. 1998	Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 32	<ul style="list-style-type: none"> Laserkoagulation (N: 24), davon 17 selektive neue Methode Nabelschnur-Ligation (N: 8) 	Vergleich der Überlebensraten (selektiv /nicht selektiv 86% gegenüber 65%)	Vorstellung einer neuen Methode (s. Quintero et al. 2000, Ref ID 947)
60.	940	Roberts, Weindling 2001	Systematische Übersichtarbeit (Cochrane) RCT und Quasi RCT	Schwangerschaften mit TTTS	Suche nach vergleichenden Studien zu Laserkoagulation, Amnioduktion Septostomie	<ul style="list-style-type: none"> Primäre Fragestellung war der Vergleich verschiedener Therapien zur Behandlung von TTTS Keine Studie wurde eingeschlossen Identifizierung von 3 noch nicht 	

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
						beendeten Studien	
61.	817	Roby et al. 2005	Prospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS vor der 26. SSW N: 137, davon N: 33 als RCT ausgewertet (s. Senat et al. 2004, Ref ID 839) 3 Zentren	Laserkoagulation	<ul style="list-style-type: none"> Frühgeburt vor 34. SSW Risikofaktoren für Frühgeburt 	3 unabhängige Risikofaktoren für Frühgeburt, u.a. Zervixlänge
62.	787	Roby et al. 2006	Prospektive Kohortenstudie	Konsequente Serie von Schwangerschaften mit schwerem TTTS vor der 26. SSW (Kollektiv teilw. identisch mit Roby et al. 2005?) N: 151; 2 Zentren	Laserkoagulation	<ul style="list-style-type: none"> Gesamtüberlebensrate 87% Überlebensrate (mind. 1 Kind) 88% (88/101) 17 % PROM (17/101) 28% fehlgeschlagener Eingriff 28/101 : 13 Fälle mit abweichendem Hb, 14 Fälle von wiederkehrendem TTTS; 1 IUT beider Föten) 	wöchentliche US-Kontrolle des Behandlungserfolgs empfohlen
63.	320	Roby et al. 2005	Retrospektive Kohortenstudie	Nabelschnur-Koagulationen von 1999-2003 N: 46	Laserkoagulation der Plazentagefäße	<ul style="list-style-type: none"> Langzeit-Überlebensrate bei 70% Neonataler Tod bei 8.6% Komplikation Frühgeburt 	
64.	792	Santiago et al. 2006	Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 16	Laserkoagulation der Plazentagefäße	<ul style="list-style-type: none"> Überlebensrate zwischen 72 und 81% 	
65.	1101	Saunders et al. 1992	Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS und Polyhydramnion vor der 28. SSW N: 19	Therapeutische Amniozentese	<ul style="list-style-type: none"> Überlebensrate 37% 	Überleben von Donor oder Rezipient

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
66.	865	Senat et al. 2003	Kohortenstudie	MC-Schwangerschaften mit Tod eines Zwillings und Anämie des Überlebenden N: 20	Intrauterine Transfusionen zur Behebung von Anämien bei TTTS, Vorhersage von Anämie		andere Fragestellung
67.	839	Senat et al. 2004	RCT	MC-Schwangerschaften mit schwerem TTTS vor der 26. SSW N: 142	Amnioreduktion (N:70) Selektive Laserkoagulation (N:72)	<p>Perinatale Überlebensrate (mind. 1 Zwillings)</p> <ul style="list-style-type: none"> signifikant höher bei Lasertherapie vs. Amnioreduktion (76% vs. 51%) RR (Tod beider Föten) = 0,63; 95%CI [0,25-0,93;p=0.002] <p>Überlebensrate nach 6 Mo. (mind. 1 Zwillings)</p> <ul style="list-style-type: none"> signifikant höher bei Lasertherapie vs. Amnioreduktion (76% vs. 51%) RR (Tod beider Föten) =0,51; 95%CI [0,07-0,86]; p=0,002) <p>Überleben ohne neurologische Komplikationen signifikant höher bei Lasertherapie vs. Amnioreduktion (52% vs. 31%, p=0.003)</p> <p>Komplikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> PROM; fetal death (7 und 28 Tage nach Prozedur) kein Unterschied 	Studie vorzeitig geschlossen wegen Überlegenheit der Laserbehandlung
68.	996	Skupski 1998	Systematischer Review	Schwangerschaften mit TTTS 11 Fallberichte, N=320	Amnioreduktion	Zunahme der Überlebensrate bei Studien nach 1986 im Vergleich zu Studien vor 1986	Studienvergleich vor 1986 gegenüber nach 1986

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
69.	910	Skupski et al. 2002	Meta-Analyse (systematische MEDLINE-Recherche) Fallserien, keine RCTs	Schwangerschaften mit TTTS vor der 29. SSW 8 Fallserien N(gesamt): 140	Amnioreduktion (N: 61) Septostomie (N: 12) Laserkoagulation (N: 51) Kontrollen (Management) (N: 16)	Gesamtüberlebensrate (quantitative Synthese von 6 Primärstudien) <ul style="list-style-type: none"> Amnioreduktion (1 Studien) 61%; Septostomie (1 Studie) 83% Lasertherapie (4 Studien) 67% Logistische Regression <ul style="list-style-type: none"> Kein Zusammenhang zwischen Überleben von mind. 1 Zwilling und Behandlung 	6 Primärstudien der Metaanalyse im Rahmen dieser Analyse ausgewertet Die Powerberechnung der Autoren ergab, dass eine Fallzahl von 1137 Patienten notwendig wäre um einen signifikanten Unterschied ($p=0,05$) zu entdecken
70.	916	Sutcliffe et al. 2001	Retrospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit schwerem TTTS N: 12 Vergleich mit Einlings-Schwangerschaften N: 12	Endoskopische Laserablation	Cerebralparese <ul style="list-style-type: none"> insgesamt 9% (6/66) 13,3% (6//45) 2 Überlebende vs.0% 1 Überlebender Postnatale Entwicklung vergleichbar 1 vs. 2 Überlebende	Vergleich zwischen Gruppen mit 2 Überlebenden und 1 Überlebenden
71.	889	Taylor et al. 2002	Prospektive Beobachtungsstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 52	Amnioreduktion Septostomie selektive Reduktion	<ul style="list-style-type: none"> Fetale Biometrie Amniotisches Flüssigkeitsvolumen Anomalien bei Doppler-Sonographie Hydrops 	Stadieneinteilung des TTTS, andere Fragestellung
72.	1039	Trespidi et al. 1997	Retrospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 23	Amniozentese	<ul style="list-style-type: none"> Überlebensrate 57% 	
73.	124	Ville et al.	Prospektive	Schwangerschaften mit	Endoskopische Laserkoa-	<ul style="list-style-type: none"> Gesamtüberlebensrate 55% 	Langzeitbeobachtung

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
		1998	Kohortenstudie Multicenter-Studie	TTTS vor der 28 SSW N: 132	gulation	<ul style="list-style-type: none"> Überlebensrate (mind. 1 Kind) 73% 	Ergebnisse von Ville et al. 1995 (Ref ID 1067) enthalten
74.	815	Wataganara et al. 2005	Prospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 34	Laserablation	<ul style="list-style-type: none"> Fetale DNA in mütterlichem Plasma 	andere Fragestellung
75.	663	Weiner et al. 1994	Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 20	Amniozentese	<ul style="list-style-type: none"> Überlebensrate 42% 	Schwerpunkt auf Diagnostik
76.	801	Yamamoto et al. 2005	Retrospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit TTTS N: 175	Fetoskopische Laserkoagulation	<p>Überlebensrate</p> <ul style="list-style-type: none"> ein Zwilling 38% (67/175) beide Zwillinge 35 % (61/175) kein Zwilling 27% 47/175 <p>Überlebensrate nach 6 Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> mindestens 1,1 oder 2 Kinder 71%, 38% und 35% <p>Komplikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> PROM 28% (49/175) Plazentaabriss 28% (49/175) 4 Fälle von vaginalen Blutungen 3 Fälle von Chorioamnionitis 	
77.	976	Zikulnig et al. 1999	Prospektive Kohortenstudie	Schwangerschaften mit schwerem TTTS vor der 26. SSW N: 121	Endoskopische Laserkoagulation	<ul style="list-style-type: none"> Gesamtüberlebensrate 64% Überlebensrate (mind. 1 Kind) 81% 	

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse	Anmerkungen
						<ul style="list-style-type: none">• Prognose für Überleben• Einflussfaktoren für Überleben	

Tabelle 6: Behandlung TTTS, Fallserien**Studien mit eigenen Daten und Angaben zur Behandlung des TTTS, Fallserien (Fallzahl ≤ 15)**

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse
1.	874	Adebgite et al. 2003	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS vor der 26. SSW N: 13	Septostomie mit Amnioreduktion	Überlebensrate 46%
2.	343	Athanasiadis 2005	Fallserie	MC-Mehrlingschwangerschaften N: 13	Selektive Reduzierung der Föten durch Kalium-Chlorid-Injektion (KCl)	Baby-Take-Home-Rate <ul style="list-style-type: none"> • MC 84,6 % • Nicht-MC 91,84% Komplikationen durch die Prozedur (Ruptur des Fruchtsackes) <ul style="list-style-type: none"> • MC 23,7% • Nicht-MC 7,3%
3.	1027	Abramovici et al. 1997	Fallbericht	Schwangerschaft mit TTTS N: 1		
4.	1006	Arabin et al. 1998	Fallbericht	Schwangerschaft mit TTTS N: 1	Laserkoagulation + Digoxin	beide Zwillinge überleben
5.	595	Arias et al. 1998	Fallbericht + Literatur-Review	Schwangerschaft mit TTTS N: 1	Laserkoagulation	
6.	1116	Baldwin et al. 1990	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS N: 3	Selektiver Fetoizid	

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse
7.	398	Baschat et al. 2003	Fallbericht	Triplet-Schwangerschaft mit TTTS N: 1	Nabelschnur-Koagulation	
8.	577	Beasley et al. 1999	Fallserie	Monochronische Zwillinge N: 8	Schwangerschaftsmanagement durch US- Überwachung, Steroidtherapie, Non-Stress-Testing und Kaiserschnittentbindung	<ul style="list-style-type: none"> • Entbindung vor der 32.bzw. in der 33. SSW • Bronchopul-monale Dysplasien, respiratorisches Versagen und Darmperforation bei 3 Kindern beobachtet
9.	915	Bellotti et al. 2001	Fallserie	Schwangerschaften mit schwerem TTTS N: 7	Cordocentese (Aderlass)	Überlebensrate 71%
10.	588	Benson et al. 1998	Fallserie	Mehrlingschwangerschaften mit 1 MC-Paar ¹⁹ N: 5	Selektiver Fetozyd durch Kaliumchloridinjektion (KCl)	
11.	562	Bergh et al. 1999	Fallserie	Mehrlingschwangerschaften, teilw. nach künstl. Befruchtung N: 13	Aspiration	
12.	437	Berg et al. 2002	Fallbericht	Vierlingsschwangerschaft mit 1 MC-Paar N: 1	Selektiver Fetozyd durch Kaliumchloridinjektion (KCl)	

¹⁹ MC-Paar = Paar monochorionischer Kinder

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse
13.	868	Bussey et al. 2004	Fallserie	Schwangerschaften mit schwerem TTTS N: 11	Laserablation	Überlebensrate 73%
14.	508	Cooper et al. 2001	Fallbericht	Schwangerschaften mit TTTS N: 1	Amniozentese	
15.	984	De Lia et al. 1999	Fallbericht, Letter	Schwangerschaft mit TTTS N: 1	Laserphotokoagulation	Komplikationen
16.	1110	De Lia et al. 1990	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS N: 3	Laserablation	
17.	897	De Lia et al. 2002	Fallbericht, Letter	Schwangerschaften mit TTTS N: 5	Laserkoagulation	Cerclage nötig, um Frühgeburt zu verhindern
18.	855	De Paepe et al. 2004	Fallserie	Schwangerschaften mit schwerem TTTS vor der 25. SSW	N: 10	Laserablation

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse
19.	762	Deprest et al. 2000	Fallserie	Konsekutive Serie von Schwangerschaften mit TTTS N: 10	Selektiver Fetozid durch Nabelschnurokklusion mit bipolarer Zangentechnik	
20.	298	Del Rio et al. 2005	Fallbericht	MCMA ²⁰ -Schwangerschaft mit schwerem TTTS und Fehlbildungen eines Fötus N. 1	Selektiver Fetozid durch bipolare Koagulation der Nabelschnur	
21.	298	Del Rio et al. 2005	Fallbericht	MCMA- Schwangerschaft mit schwerem TTTS N: 1	Laserkoagulation	
22.	563	Denbow et al. 1999	Fallserie	Mehrlingsschwangerschaften mit Fetozid N: 12	Injektion von Alkohol oder Embucrilate Gel zum Verschluss der Nabelschnur	
23.	995	Deprest et al. 1998	Fallserie + Review der Literatur	MC-Mehrlingsschwangerschaften, teilweise mit TTTS N: 4	Nabelschnur-Ligation	
24.	657	Dickinson 1995	Fallserie + Review	Schwangerschaften mit schwerem TTTS N: 10	aggressive Amniozentese	<ul style="list-style-type: none"> • Überlebensrate 65% • Komplikationen

²⁰ MCMA = monochorionisch- monoamniotische Schwangerschaft

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse
25.	1072	Dommergues et al. 1995	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS, 1 Zwilling Hydrops N: 4	Embolisation durch Histoacryl-Injektion	
26.	1130	Feingold et al. 1986	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS N: 2	Amniozentese	
27.	962	Feldstein et al. 2000	Fallbericht	Schwangerschaft mit schwerem TTTS N: 1	Amniozentese Laserkoagulation	
28.	394	Gallot et al. 2003	Retrospektive Beobachtungsstudie	MC-Schwangerschaften, davon 8 mit TTTS N: 11	Nabelschnurverschluss	
29.	1095	Gardner 1993	Fallbericht und Literaturreview	Schwangerschaft mit TTTS N: 1	Amniozentese	
30.	1005	Garry et al. 1998	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS N: 5 Kontrolle N: 10	Amniozentese	Druckreduktion
31.	404	Ghulmiyyah et al. 2003	Fallbericht	TTTS nach ICSI ²¹ N: 1		

²¹ ICSI = intracytoplasmatische Spermieninjektion

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse
32.	448	Gire et al. 2002	Fallbericht	Schwangerschaft mit schwerem TTTS N: 1	Expectant Management	
33.	333	Gul et al. 2005	Fallbericht	Zwillingsschwangerschaft mit Kind ohne Herz N: 1	Selektiver Fetozid durch Nabelschnurablation	
34.	489	Harirah et al. 2001	Fallbericht	Monoamniotische Drillingsschwangerschaft N: 1	Schwangerschaftsmanagement Elektive Kaiserschnittentbindung	
35.	974	Hartung et al.	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS N: 6	Amniodrainage	
36.		Hayakawa et al.	Fallserie	TTTS mit Hydrops N: 10	Schwangerschaftsmanagement durch vorzeitige Kaiserschnittentbindung	
37.	309	Hayashi et al. 2005	Fallserie	MC-Drillingsschwangerschaften N: 2	Fetoskopische Laserkoagulation	
38.	297	Hayashi et al. 2006	Fallbericht	Schwangerschaften mit schwerem TTTS N: 1	Fetoskopische Laserkoagulation	
39.	370	Hirose et al. 2004	Fallbericht	Schwangerschaft mit einem acardischen Zwilling N: 1	Selektiver Fetozid	

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse
40.	349	Hornig	Fallserie	MC-Schwangerschaften N: 2	Selektiver Fetoamid	
41.	626	Ito et al. 1997	Fallbericht	MC-Zwillingsschwangerschaft mit intrauterinem Tod eines Fötus N: 1	Hysterotomie und selektive Entbindung des toten Fötus	
42.	922	Johnson et al. 2001	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS N: 14	Amnioreduktion (N: 7) vs. Septostomie (N: 7)	Überlebensrate <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Überlebender (gesamt) in beiden Gruppen 86% • Anteil für 2 überlebende Kinder bei Septostomie höher (57% vs. 43%) • Anteil für 1 überlebendes Kind bei Septostomie niedriger (29% vs. 43%) • Kein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten bei beiden Interventionen
43.	344	Karageyim et al. 2005	Fallbericht	MC-Schwangerschaft mit Tod eines Fötus	Elektive Kaiserschnittentbindung des überlebenden Fötus	
44.	285	Kanaya et al. 2006	Fallbericht	Monozygotische Zwillingsschwangerschaft N: 1	Expectant Management Elektive Kaiserschnittentbindung	
45.	832	Lau et al. 2004	Fallserie	Zwillingsschwangerschaften mit TTTS N: 3	Laserphotokoagulation der Plazentagefäße	

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse
46.	755	Lim et al. 2005	Fallserie	MC-Schwangerschaften mit TTTS N: 11	Amnioreduktion N: 4 Selektiver Fetozyd durch Nabelschnurokklusion N: 1	
47.	280	Lopriore et al. 2006	Fallbericht	Schwangerschaft mit TTTS N: 1	Fetoskopische Laserbehandlung	
48.	1036	Mielke et al. 1997	Fallbericht	Schwangerschaft mit TTTS N: 1	Amniozentese	
49.	484	Nicolini et al. 2001	Fallserie	MC-Zwillingsschwangerschaften N: 9	Selektiver Fetozyd durch Nabelschnurkoagulation	
50.	914	Nizard et al. 2001	Fallbericht	Schwangerschaften mit TTTS N: 1	Expectant Management Elektive Kaiserschnittentbindung	
51.	966	Norwitz et al. 2007	Fallbericht	Schwangerschaften mit siamesischen Zwillingen N: 1	Operative Trennung der Kinder bei der Geburt Verwendung eines 3-dimensionalen-Computer-Modells, welches mit MRI erstellt wurde zur Planung des Eingriffes	

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse
52.	1046	Quintero et al. 1996	Fallserie	MC-Mehrlingsschwangerschaften mit Komplikationen N: 13 mit TTTS; N: 2	Nabelschnur-Ligation	
53.	796	Pedreira et al. 2005	Fallserie	Zwillingschwangerschaften mit TTTS N: 8	Laserkoagulation der PlazentagefäÙe Darstellung der GefäÙe mit FETENDO-Technik (Kombination von US und Fetoskop)	
54.	973	Pfeiffer et al. 2000	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS N: 11	Digoxin	
55.	1087	Pinette et al. 1993	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS N: 13	Amniozentese	
56.	1011	Saade et al. 1998	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS N: 12	Amniotische Septostomie	Überlebensrate 83%
57.	872	Sau et al. 2003	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS N: 7	Expectant Management Elektive Kaiserschnittentbindung	
58.	1134	Schneider et al. 1985	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS N: 10	Amniozentese	

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse
59.	439	Senat et al. 2002	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS mit Tod eines Fötus N: 12	Fetale Blutentnahme intrauterine Transfusion	Schwangerschaften wurden vorher mit Amniozentese oder Laserkoagulation behandelt.
60.	835	Sepulveda et al. 2004	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS und acardischem Zwilling N: 8	Chemosklerose mit Alkohol	
61.	826	Sepulveda et al. 2004	Fallbericht	N: 1	Laserablation eines acardischen Zwillings	
62.	819	Sepulveda et al. 2005	Fallserie	Triplet-Schwangerschaften mit schwerem TTTS N: 10	Endoskopische Laserkoagulation der PlazentagefäÙe	
63.	959	Sergi et al. 2000	Fallserie und Review	twin reversed arterial perfusion (TRAP) mit acardischem Zwilling N: 4	Beschreibung verschiedener aktueller Behandlungsmöglichkeiten	
64.	1145	Shiller et al. 1971	Fallbericht	N: 1	Reziproke postnatale Phlebotomie	
65.	1146	Shorland 1971	Fallbericht	N: 1	Expectant Management	
66.	1119	Shah et al. 1989	Retrospektive Kohortenstudie	Frühgeburten (24.-28. SSW) N: 48 davon mit TTTS (24.-28. Woche) N: 10	keine beschrieben	Vergleich der Outcomedaten (u.a. Überlebensraten, APGAR, neonatale Komplikationen)

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse
67.	414	Smrcek et al. 2003	Fallserie, retrospektive Analyse	MC-Zwillinge N: 2		
68.	572	Sogaard et al. 1999	Fallbericht und Review der Literatur	Schwangerschaften mit TTTS und acardischen Zwillingen N: 6	Expectant Management	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose • Pathophysiologie • Outcome • Therapieoptionen
69.	630	Sohn et al. 1996	Fallserie	Schwangerschaften mit schwerem TTTS, 20. bis 26. SSW N: 4, davon 1 Triplet	Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT)	<ul style="list-style-type: none"> • Intrauteriner Tod (IUD) • Überlebensrate
70.	981	Swain et al. 1999	Fallserie	Hydrops fetalis, 3 Fälle von TTTS	Expectant Management	
71.	433	Sydorak et al. 2002	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS N: 6	Selektiver Fetozyd durch chirurgische Ablation der Nabelschnur	
72.	445	Takeda et al. 2002	Fallserie	Hyperreactio luteinalis mit schwerem TTTS N: 4	Amnioreduktion	
73.	824	Takahashi et al. 2004	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS N: 10	Ultraschallüberwachung	Untersuchung des Einflusses uteriner Kontraktionen auf TTTS

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse
74.	466	Taylor et al. 2002	Fallserie	Mehrlingsschwangerschaften mit TTTS N: 15	Reduzierung der Föten durch Okklusion der Nabelschnur unter US mit bipolarer Diathermie-Technik	<ul style="list-style-type: none"> • 13/15 Überleben eines Kindes • 3/15 vorzeitige Membranruptur
75.	948	Thilagana- than et al. 2000	Fallserie	Schwangerschaften mit schwerem TTTS vor der 24. SSW N: 10	Laserablation	Überlebensrate 55%
76.	783	Tjoa et al. 2006	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS N: 12	Laserkoagulation	Zirkulierende fetale m-RNA
77.	827	Van Schou- broeck et al. 2004	Multicenter- Fallserie	Triplet- Schwangerschaften mit TTTS oder TRAP (twin reversed arterial perfusion), MC oder DC N: 12	Laserkoagulation	Überlebensrate 83% PROM-Rate 25% Langzeitprobleme 13% (bronchopulmonale Dysplasie, neurologische Störungen)
78.	1108	Urig et al. 1990	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS N: 14	Amniozentese	Überlebensrate 25-30%
79.	1048	Ville et al. 1996	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS vor der 28 SSW N: 9 aus N: 19	Amniozentese	amniotischer Flüssigkeitsdruck

Nr.	Ref ID	Quelle	Studientyp	Studienpopulation / Anzahl Paare	Therapie	Ergebnisse
80.	867	Wee et al. 2003	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS vor der 24. SSW N: 3	Amnioreduktion Septoskopie Abtreibung	intrauteriner Tod (IUD) neurologische Komplikationen
81.	372	Weisz et al. 2004	Fallserie	Schwangerschaften mit twin reversed arterial perfusion (TRAP) N: 6	Laserkoagulation (N:2)	
82.	299	Young et al. 2005	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS N: 12, davon 4 Triplets	Selektiver Fetozyd durch Laserokklusion der Nabelschnur	
83.	850	Young et al. 2004	Fallserie	Schwangerschaftskomplikationen N: 8 mit TTTS; N: 3	Amniozentese	
84.	1080	Zosmer et al. 1994	Fallserie	Schwangerschaften mit TTTS vor der 25. SSW N: 5	Amnioreduktion	