

11. April 2014



## Stellungnahme

zum

Beschluss der Arbeitsgemeinschaft

der Obersten Landesgesundheitsbehörden

vom 13./14. November 2013 zur Thematik Fetalchirurgie

(vgl. Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit vom 24. Februar 2014)

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>2</b>
<b>I. Hintergrund</b>	<b>3</b>
Stand der intrauterinen fetalen Chirurgie, einschließlich Möglichkeiten und Grenzen bzw. Risiken der intrauterinen fetalen Chirurgie	
<b>II. Problemschwerpunkte</b>	<b>5</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Zur Erforderlichkeit verbindlicher Regelungen zur Qualitätssicherung im Hinblick auf die apparativen, operativen und personellen Voraussetzungen</li><li>• Zur Notwendigkeit verbindlicher Regelungen bezüglich der fachlichen Aus- und Weiterbildung der am Eingriff beteiligten Ärztinnen und Ärzte</li><li>• Zur Notwendigkeit verbindlicher Regelungen zur Anwendung etablierter Verfahren (z. B. zur Schmerzlinderung beim Fötus)</li><li>• Zur Notwendigkeit der Einbindung einer Ethikkommission</li></ul>	
<b>III. Anlage</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diemert et al., DÄB 109;38:603-608</li></ul>	

## I. Hintergrund

Fetalchirurgie bezeichnet die Möglichkeit der vorgeburtlichen Operation im Rahmen einer Therapie *in utero* bei vor allem schweren oder lebensbedrohlichen Fehlbildungen oder Erkrankungen des heranwachsenden Fetus. Bei der fetalen Chirurgie kann ein Fetus sowohl offen (der Uterus und die Fruchtblase werden eröffnet, der Fetus entsprechend gedreht und dann operiert) als auch minimal-invasiv (mittels in die Fruchtblase durch Trokare eingebrachter Instrumente) operiert werden.

Seitdem Michael Harrison im Jahr 1981 die erste offene Operation an einem Fetus im Mutterleib durchführte, indem der Bauch der Schwangeren geöffnet und der Fetus teils oder ganz entnommen wurde, entwickelt sich die Fetalchirurgie dynamisch, teils durch technische Innovationen, teils durch die Ausweitung der Anwendung auf verschiedene Krankheitsbilder.

Eine wesentliche Voraussetzung für fetalchirurgische Verfahren ist die exakte Diagnose der Fehlbildung bzw. der Erkrankung des Feten und eine Beurteilung ihres Schweregrades. Diese ist durch sonographische Methoden, ggf. in Kombination mit zusätzlichen Verfahren wie einer fetalen Magnetresonanztomographie, möglich. Die Fehlbildung bzw. Erkrankung sowie deren Auswirkungen und die Prognose müssen mit ausreichender Evidenz bekannt sein, um entscheiden zu können, ob fetalchirurgische Verfahren angewandt werden können.

Nicht selten sind die sonographisch detektierten Fehlbildungen bzw. Erkrankungen des Feten Zeichen für eine chromosomale Störung. Liegt der Verdacht auf eine genetische Erkrankung des Feten vor und wird somit eine vorgeburtliche Risikoabklärung im Sinne des § 3 Nr. 3 GenDG durchgeführt, ist gemäß GenDG u. a. eine genetische Beratung durchzuführen.

Ein Hauptproblem der fetalen Chirurgie liegt in der Stabilisierung der Schwangerschaft nach Beendigung der Operation. Zu diskutieren sind Nutzen und Risiko der fetalen Chirurgie mit Blick auf den Feten (u. a. vorzeitiger Blasensprung, erhöhte Frühgeburtlichkeit, Verletzungsgefahr) sowie auf die Mutter (u. a. Invasivität des Eingriffs, Verletzungsgefahr). Angesichts dessen fokussiert die Forschung auf die Frage, welche Feten von einem intrauterinen Eingriff und welche Feten von einer postnatalen Versorgung profitieren. Von großer Bedeutung ist daher die Beratung der Mutter bzw. der Eltern, insbesondere bezüglich alternativer nachgeburtlicher und ggf. alternativer pränataler Behandlungsoptionen.

Eine Indikation für die Fetalchirurgie besteht nur bei Erkrankungen, die unbehandelt zum Tod des Feten oder intrauterin zu irreversiblen Schäden führen. Während nach

derzeitigem Stand der medizinischen Wissenschaft für Verfahren wie die fetoskopische Laserkoagulation bei Zwillingstransfusionssyndrom durch randomisierte Studien ein Nutzen belegt ist, sind andere Verfahren der fetalen Chirurgie aufgrund fehlender randomisierter Studien und angesichts der Seltenheit der Krankheitsbilder als Gegenstand der Klinischen Forschung anzusehen<sup>1</sup>.

Auch Eingriffe, die bislang nicht in randomisierten Studien untersucht worden sind, folgen jeweils einer klaren Rationale und Indikationsstellung. Da diese Behandlungsversuche in der Regel an sehr unreifen Feten eingesetzt werden mit dem Ziel, das fetale Leben zu erhalten und die Schwangerschaft bis zu einem sicheren Entbindungsalter des Feten fortzuführen, gibt es für die meisten dieser Feten keine effektive nachgeburtliche Behandlungsalternative.

**Schlussfolgerungen:**

Für wenige Krankheitsbilder (z. B. Zwillingstransfusionssyndrom) liegen randomisierte Studien vor, die einen Nutzen der Fetalchirurgie in diesen Fällen belegen. Andere Verfahren der fetalen Chirurgie sind aufgrund fehlender randomisierter Studien und angesichts der Seltenheit der Krankheitsbilder als Gegenstand der Klinischen Forschung anzusehen.

---

<sup>1</sup> Eine Übersicht gibt u. a. die Arbeit vom Diemert et al., DÄB 109; 38:603-608, s. **Anlage**.

## II. Problemschwerpunkte

### II.1. Zur Erforderlichkeit verbindlicher Regelungen zur Qualitätssicherung im Hinblick auf die apparativen, operativen und personellen Voraussetzungen

Zu den von der AOLG aufgeworfenen Forderungen nach Qualitätssicherung bei der intrauterinen fetalen Chirurgie ist folgendes festzuhalten:

- Die Verwendung des Begriffs der Qualitätssicherung wird im Beschluss der AOLG sehr weit gefasst. Er ist nicht beschränkt auf die Qualitätssicherung im engeren Sinne, d. h. die Qualitätssicherung ärztlichen Handelns einschließlich des strukturellen Rahmens dieses Handelns. Vielmehr wird auch auf die Qualitätssicherung der persönlichen Qualifikation von Ärztinnen und Ärzten abgestellt, betrifft also die Gebiete der Aus-, Fort- und Weiterbildung. Dieser Aspekt der Strukturqualität wird hier zunächst ausgeklammert (siehe dazu Abschnitt II.2).
- Zur Frage der Erforderlichkeit von Qualitätssicherungsmaßnahmen im engeren Sinne lässt sich feststellen, dass hochkomplexe Versorgungsleistungen wie fetalchirurgische Eingriffe ohne Zweifel besondere Anforderungen an ärztliches Handeln stellen. Es ist davon auszugehen, dass derartige Leistungen ohnehin nur in hochspezialisierten, vornehmlich universitären Versorgungseinrichtungen erbracht werden. Als Ansatzpunkt für die Einführung einer spezifischen Qualitätssicherung reicht aber nach heutigem Verständnis die Feststellung einer hohen Komplexität von Leistungen allein nicht aus. Vielmehr sollten konkrete Hinweise auf Versorgungsdefizite bzw. Qualitätsmängel vorliegen. Dies ist im Begründungstext des AOLG-Beschlusses jedoch nicht eindeutig erkennbar.
- Die AOLG thematisiert im Kern nicht das Thema defizitärer Versorgungsqualität bei der Fetalchirurgie und damit einen möglichen Bedarf nach Qualitätssicherung, sondern vielmehr den Umgang mit der Weiterentwicklung der Medizin insgesamt. Die Grundsatzfrage, wie man insbesondere ethisch und juristisch mit der Anwendung wenig erprobter und damit inhärent risikobehafteter Maßnahmen/Operationen umgehen möchte, ist eher eine gesellschaftliche Frage und nicht durch Qualitätssicherung zu beantworten. Unter medizinischen Aspekten und der praktischen Frage der Implementierung in eine Regelversorgung wäre dies hingegen ein Thema für eine Methoden- und Nutzenbewertung, wie sie etwa der G-BA (teilweise mit Unterstützung des IQWiG) ständig vornimmt (wenn auch unter dem besonderen Aspekt der Aufnahme/Nichtaufnahme in den GKV-Leistungskatalog).

Unbelastet vom Aspekt des Leistungsrechts wäre die systematische Bewertung von Fetalchirurgie ein Thema für ein Health Technology Assessment (HTA), also eine systematische methodisch-wissenschaftliche Annäherung. Davon abgesehen ist davon auszugehen, dass Vorgehensweisen und Fortschritte auf diesem Gebiet ohnehin in wissenschaftlichen Publikationen und Studien dokumentiert werden.

- Die in der Begründung bereits als Forderung formulierte Beschränkung der Durchführung von Fetalchirurgie auf „sehr wenige Zentren“ unter Zugrundelegung noch zu entwickelnder Kriterien deutet unterschwellig die Idee der Festlegung von Mindestmengen an. In dem Verständnis der aktuellen Rechtsprechung (vgl. BSG-Urteil v. 18.12.2012, B 1 KR 34/12 R) werden Mindestmengen durchaus als Instrument der Qualitätssicherung klassifiziert. Auch hier sollte aber das Prinzip gelten, dass zunächst Versorgungsdefizite konkret zu benennen und möglichst auch zu quantifizieren sind. Erst danach wäre zu entscheiden, ob und welche Qualitätssicherungsinstrumente zweckmäßig sein könnten.

#### **Schlussfolgerungen:**

Die im Beschluss der AOLG erhobene Forderung nach Einführung von Qualitätssicherungsmaßnahmen in der Fetalchirurgie ist nicht ausreichend begründet. Es können noch keine Handlungsansätze sinnvoll abgeleitet werden, wenn vermeintliche oder tatsächliche Defizite nicht klar benannt sind. Die in der Begründung hintereinander gereihten Aspekte medizinischer, juristischer und ethischer Natur erscheinen eher als Ausdruck diffusen Unbehagens, das einer Konkretisierung bedürfte, bevor jegliches weitere Vorgehen veranlasst wird.

Als naheliegende Maßnahme wäre die Fetalchirurgie zunächst mit einer wissenschaftlichen Methodenbewertung zu begleiten (was bereits in den Fachkreisen umgesetzt wird). Erst dann wären, auf der Basis solider Kenntnisse der Versorgungssituation, ggf. Überlegungen zur Qualitätssicherung zu thematisieren. Verfahren zur Qualitätssicherung in der Fetalchirurgie könnten Anforderungen zur Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität beinhalten und sollten Transparenz darüber herstellen, welche Auswirkungen einzelne Schritte im Prozess der Fetalchirurgie auf die Behandlungsergebnisse (Follow-up) haben.

Eventuell wäre zu prüfen, ob die intrauterine fetale Chirurgie ein Thema für den Katalog des § 116b SGB V (hochspezialisierte Leistung, geringe Fallzahlen, interdisziplinärer Teamansatz etc.) sein könnte.

## **II.2. Zur Notwendigkeit verbindlicher Regelungen bezüglich der fachlichen Aus- und Weiterbildung der am Eingriff beteiligten Ärztinnen und Ärzte**

Im Votum der AOLG selbst werden zahlreiche Aspekte aufgeworfen, die einer Berücksichtigung von Fetalchirurgie als Inhalt der ärztlichen Aus- und Weiterbildung entgegenstehen. Fetalchirurgische Eingriffe sind selten und z. T. äußerst komplex, so dass die von der AOLG formulierte Voraussetzung, solche Eingriffe „*an einem ausgewiesenen, spezialisierten, multidisziplinären Zentrum für pränatale Chirurgie*“ durchzuführen, aus grundsätzlichen Erwägungen zu unterstützen ist. Aus demselben Grund ist Fetalchirurgie als zu hoch spezialisiert zu werten, um sie als Inhalt der ärztlichen Aus- und Weiterbildung vorzusehen.

Um die Fetalchirurgie wissenschaftlich, klinisch und strukturell zu stärken, ist perspektivisch die Einrichtung von Lehrstühlen an entsprechend ausgewiesenen, spezialisierten, multidisziplinären Zentrum für pränatale Chirurgie zu diskutieren.

### **Schlussfolgerungen:**

Die Fetalchirurgie ist nicht als Inhalt der ärztlichen Aus- und Weiterbildung vorzusehen.

Die Forderung der AOLG, dass fetalchirurgische Eingriffe nur an einem ausgewiesenen, spezialisierten, multidisziplinären Zentrum für pränatale Chirurgie durchgeführt werden soll, ist zu unterstützen.

### **II.3. Zur Notwendigkeit verbindlicher Regelungen zur Anwendung etablierter Verfahren (z. B. zur Schmerzlinderung beim Fötus)**

Die Fetalchirurgie ist ein sich derzeit dynamisch entwickelndes Spezialgebiet der Medizin. Sie wird weltweit an wenigen spezialisierten Zentren durchgeführt; in Deutschland insbesondere in Bonn, Hamburg, Gießen/Marburg sowie in Frankfurt/Main, Halle und Tübingen.

Fetalchirurgische Eingriffe werden derzeit im Wesentlichen im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt; nur für wenige Verfahren ist die wissenschaftliche Evidenz belegbar (vgl. auch II.1). Bisher sind daher weder international noch national Leitlinien für die Fetalchirurgie erarbeitet worden; Konsensbildung findet auf wissenschaftlichen Kongressen und durch einen Austausch der Zentren untereinander statt.

Für einzelne Eingriffe ebenso wie für klinische Studien, in deren Rahmen fetalchirurgische Eingriffe durchgeführt werden, wurden in den Zentren in Deutschland sogenannte Standard Operating Procedures (SOPs) entwickelt, also Arbeitsanweisungen, die das Vorgehen innerhalb eines Prozesses beschreiben und den ausführenden Personen erklärend an die Hand gegeben werden. Diese SOPs umfassen in der Regel:

- Dokumentation
- Information und Schulung der Betroffenen
- Änderungsmanagement

Zu diskutieren ist, ob für die etablierten Verfahren der Fetalchirurgie mittelfristig Richtlinien als bundeseinheitliche Regelungen erarbeitet werden sollen. Neben Evidenzbasierten Regelungen u. a. zu Indikationsstellung, Verfahrensauswahl und Qualitätssicherungsmaßnahmen sollten auch medizin-ethische Aspekte in den Richtlinien Berücksichtigung finden.

Aufgrund der besonderen fachlichen Nähe zu den Aufgabeninhalten ist bezüglich der Richtlinienkompetenz grundsätzlich einer Selbstverwaltungsinstitution der Vorzug zu geben. Zwar hat der Gesetzgeber im GenDG wesentliche, die ärztliche Berufsausübung (z. B. die Festlegung der Qualifikationen für die genetische Beratung) betreffende Aufgaben der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) im Rahmen der Richtlinienerstellung zugewiesen, obwohl diese Regelungsinhalte Umkehrschluss aus Art. 74 Abs. 1 Nr. 19 GG der Kompetenz der Landesgesetzgeber unterliegen. Zudem sind mit Regelungen zur ärztlichen Berufsausübung befasste Arbeitsgruppen der GEKO, die ihrem gesetzlichen Auftrag entsprechend „den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik“ zu medizinischen Fragen feststellen sollen, teilweise mehrheitlich nicht-ärztlich besetzt. Vor dem Hintergrund dieser Vorgehensweise und der damit do-



kumentierten fachlichen Unausgewogenheit stellt sich die Frage, ob Kommissionen wie die GEKO nicht zuletzt angesichts ihrer Zusammensetzung den umfangreichen Aufträgen zur Berufsausübung Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Wissenschaft und Technik und damit wesentlicher, die ärztliche Berufsausübung betreffenden Regelungen überhaupt zu erfüllen imstande ist.

Der Vorschlag der Ärzteschaft, in Analogie zum Transfusionsgesetz eine Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut anzusiedeln, die im Zusammenwirken mit der Bundesärztekammer den Stand der Wissenschaft und Technik im Bereich der Gendiagnostik in Richtlinien feststellt und so die fachliche Kompetenz der Ärzteschaft und die gesundheitspolitische Verantwortung zusammenführt, wurde im Gesetzgebungsverfahren zum GenDG nicht weiter verfolgt.

Auch hinsichtlich der Leistungsfähigkeit wird in diesem Zusammenhang auf die umfangreiche Richtlinienfähigkeit der Bundesärztekammer verwiesen, so im gesetzlichen Auftrag gemäß Transfusionsgesetz und Transplantationsgesetz. Darüber hinaus hat sich die Bundesärztekammer fortlaufend insbesondere in verschiedenen medizinischen Spezialgebieten engagiert, indem weit vor einer gesetzlichen Regelung zuerst standesrechtliche Regelungen durch Richtlinien der Bundesärztekammer festgelegt wurden. Beispielhaft seien die Richtlinien der Bundesärztekammer in den Bereichen Gendiagnostik, Pränataldiagnostik sowie die (Muster-)Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion angeführt.

Neben der großen fachlichen Nähe spricht angesichts eines jungen, sich dynamisch entwickelnden medizinischen Spezialgebietes auch die höhere Flexibilität für eine Richtlinienlösung.

**Schlussfolgerungen:**

Insbesondere für die etablierten Verfahren der Fetalchirurgie ist die Erarbeitung von Richtlinien im Sinne bundeseinheitlicher Regelungen zu diskutieren.

Im Interesse einer optimalen Versorgung und Behandlung der betroffenen Feten und ihrer Mütter ist die Ärzteschaft bereit, auf der Basis einer rechtlichen Regelung und Aufgabenzuweisung auch für die Fetalchirurgie Aufgaben zur verantwortungsbewussten Ausgestaltung und Umsetzung dieser rechtlichen Rahmenbedingungen, so durch die Erarbeitung von Richtlinien der Bundesärztekammer zur Feststellung des jeweils gesicherten Standes der Erkenntnisse der Wissenschaft, zu übernehmen.

## **II.4. Zur Notwendigkeit der Einbindung einer Ethikkommission**

Nach Landesrecht sind Ethikkommissionen für die medizinische Forschung am Menschen bei den Landesärztekammern, den medizinischen Fakultäten oder an den medizinischen Fachbereichen der Hochschulen eingerichtet. Gemäß §§ 40 ff des Arzneimittelgesetzes sowie §§ 20 ff. des Medizinproduktegesetzes begutachten bzw. bewerten diese Ethikkommissionen Vorhaben für klinische Prüfungen am Menschen.

Die Ländergesetze enthalten teilweise Regelungen, die auch die Errichtung von Ethikkommissionen für die Begutachtung allgemeiner medizinisch-ethischer Fragestellungen, die außerhalb des Forschungsbereichs liegen, vorsehen. Eine solche Regelung auf Landesebene liegt aber nicht für alle Bundesländer vor.

Die Zuständigkeit der bei den Landesärztekammern eingerichteten Ethikkommissionen bezieht sich nach § 15 der Berufsordnung auf die berufsethische und berufsrechtliche Beratung von Ärzten, die sich an einem Forschungsvorhaben beteiligen. Die Erforschung einer neuen fetalchirurgischen Operationsmethode am Menschen ist mithin beratungspflichtig, nicht aber der zielgerichtete diagnostische oder therapeutische Eingriff, der auf einer erforschten Methode beruht.

Nur für wenige fetalchirurgische Verfahren ist die wissenschaftliche Evidenz derzeit belegbar (vgl. auch II.1). Um die Fetalchirurgie zu etablieren bzw. weiter zu entwickeln, ist zu diskutieren, ob nach derzeitiger wissenschaftlicher Evidenz als experimentell einzu-stufende fetalchirurgische Eingriffe nur im Rahmen von klinischen Studien oder – in begründeten Einzelfällen – als Heilversuche an entsprechend spezialisierten Zentren durchgeführt werden dürfen.

Durch eine solche Vorgabe wäre sichergestellt, dass das Votum einer nach Landesrecht eingerichteten Ethikkommission für die Durchführung dieser im Rahmen klinischer Studien angewandter fetalchirurgischer Verfahren verpflichtend ist und dass die Behandlungsergebnisse durch ihre Veröffentlichung in eine wissenschaftliche Bewertung der Verfahren und somit als Basis für zukünftige wissenschaftliche Evidenz zur Verfügung stehen. Die nach Landesrecht eingerichteten Ethikkommissionen sind hingegen mehrheitlich nicht befugt, Einzelfallbetrachtungen bzw. Begutachtungen allgemeiner medizinisch-ethischer Fragestellungen, die außerhalb des Forschungsbereichs liegen, durchzuführen und entsprechende Voten abzugeben. Eine solche Einzelfallbetrachtung wird von den Ethikkommissionen der Landesärztekammern mehrheitlich auch nicht als zielführend angesehen.

Nicht zuletzt angesichts der Entwicklung neuer Methoden, die ggf. in einem anderen Zentrum als dem, das die schwangere Frau zur Diagnostik und Beratung aufgesucht

hat, angewandt werden, ist eine umfassende Beratung – ggf. auch über die Grenzen des auf Fetalchirurgie spezialisierten Zentrums hinaus – von erheblicher Bedeutung. Diese setzt eine gute, über rein wissenschaftlichen Fragen hinausgehende Vernetzung der fetalchirurgischen Zentren voraus mit dem Ziel, für jede Fallkonstellation die jeweils optimale medizinische Versorgung empfehlen zu können.

**Schlussfolgerungen:**

Fetalchirurgische Eingriffe sollen derzeit nur im Rahmen von klinischen Studien oder – in begründeten Einzelfällen – als Heilversuche an spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Das Votum einer nach Landesrecht eingerichteten Ethikkommission für die Durchführung dieser im Rahmen klinischer Studien angewandter fetalchirurgischer Verfahren ist verpflichtend; die Behandlungsergebnisse sollen für eine wissenschaftliche Bewertung der Verfahren dokumentiert und somit als Basis für zukünftige wissenschaftliche Evidenz zur Verfügung gestellt und veröffentlicht werden.

## ÜBERSICHTSARBEIT

# Möglichkeiten und Grenzen der intrauterinen Chirurgie

Anke Diemert, Werner Diehl, Peter Glosemeyer, Jan Deprest, Kurt Hecher

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** In den letzten zehn Jahren wurden auf dem Gebiet der intrauterinen Chirurgie wichtige Fortschritte erzielt. Randomisierte Studien zeigten für ausgewählte Verfahren einen Nutzen für betroffene Feten.

**Methoden:** Selektive Literaturrecherche

**Ergebnisse:** Randomisierte Studien belegen für die fetoskopische Laserkoagulation bei Zwillingstransfusionsyndrom und die intrauterine Chirurgie bei Spina bifida mittels Hysterotomie einen Nutzen für die betroffenen Feten. Weitere fetoskopische Therapien zeigen vielversprechende Ergebnisse. Aufgrund fehlender randomisierter Studien und teilweise sehr seltenen Krankheitsbildern sind einige Verfahren der fetalen Chirurgie noch als experimentell anzusehen. Die fetoskopische Laserkoagulation ist bei weitem der häufigste chirurgische Eingriff beim Fötus, die Inzidenz des Zwillingstransfusionsyndroms beträgt etwa 1 : 2 500 Schwangerschaften. Die weiteren hier vorgestellten Eingriffe und Indikationen sind wesentlich seltener. Eine Indikation besteht nur bei solchen Erkrankungen, die unbehandelt zum Fruchttod oder bereits intrauterin zu irreversiblen Schäden führen.

**Schlussfolgerungen:** Das Feld der fetalen Chirurgie entwickelt sich dynamisch. Beim schweren fetofetalen Transfusionsyndrom besteht aufgrund der Studienlage eine Indikation zur pränatalen Intervention mittels Laserkoagulation. Für andere Krankheitsbilder wie Myelomeningozele und kongenitale Zwerchfellhernie ist die Datenlage noch eingeschränkt. Weitere Indikationen sind derzeit experimentell. Betroffene Eltern sollten über die Möglichkeit der intrauterinen Chirurgie informiert und, wenn sie dies wünschen, an ein entsprechendes Zentrum verwiesen werden.

### ► Zitierweise

Diemert A, Diehl W, Glosemeyer P, Deprest J, Hecher K: Intrauterine surgery—choices and limitations. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(38): 603–8.  
DOI: 10.3238/arztebl.2012.0603

Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Universitäts-Klinikum Hamburg Eppendorf; Prof. Dr. med. Hecher, Dr. med. Diemert, Diehl, Glosemeyer

Division Woman and Child, University Hospital Gasthuisberg, Louven, Belgium; Prof. Dr. med. Deprest

Die Möglichkeit zur intrauterinen Korrektur von fetalen Fehlbildungen beschäftigt Pränatalmediziner und Kinderchirurgen. Mögliche Vorteile solcher Eingriffe bestehen in einer besseren Prognose bestimmter kongenitaler Fehlbildungen. Im Gegensatz zu postnatalen Eingriffen wird auch die Mutter einem Risiko unterzogen. Ferner entstehen bei der fetalen Chirurgie bedingt durch den Eingriff zusätzliche Risiken für den Fetus, insbesondere vorzeitiger Blasensprung, Frühgeburtlichkeit und Verletzungen.

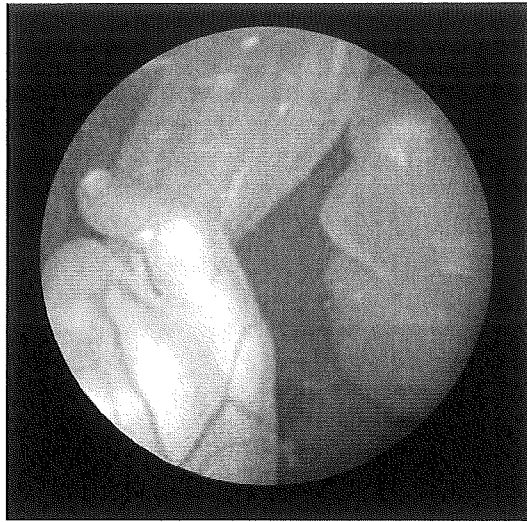
Ein zentraler Gegenstand der Forschung ist daher, welche Feten wirklich von einem Eingriff intrauterin profitieren im Vergleich zur postnatalen Korrektur. Eine Indikation zur intrauterinen Chirurgie besteht nur bei Erkrankungen, die bereits intrauterin zum Fruchttod oder zu postnatal nicht mehr behandelbaren Schäden führen.

Im Folgenden werden die wichtigsten Krankheitsbilder, die heute durch fetale Chirurgie behandelt werden können, vorgestellt und ein Überblick über den Stand der Forschung gegeben. Grundlage dieser Übersichtsarbeit ist neben eigenen Erfahrungen eine ausführliche Literaturrecherche (Suchbegriffe „Fetale“ Chirurgie, sowie die einzelnen Krankheits-Entitäten).

## Zwillingstransfusionsyndrom

Bei geschätzten über 10 000 Lasereingriffen im letzten Jahrzehnt (e1) kommt der Laserkoagulation von placentaren Gefäßanastomosen beim Zwillingstransfusionsyndrom (Englisch: Twin to twin transfusion syndrome [TTTS]) ein überragender Platz in der intrauterinen Chirurgie zu. Beim TTTS entwickelt sich zwischen den beiden Zwillingen ein chronisches Ungleichgewicht im Blutvolumen aufgrund von placentaren Gefäßanastomosen, die bei einer monochorialen Plazenta immer vorliegen. Das TTTS hat eine Inzidenz von 1 : 2 500 Schwangerschaften oder 1 : 50 Mehrlingsschwangerschaften und tritt meist zwischen der vollendeten 16. und vollendeten 26. Schwangerschaftswoche auf (e2). Das TTTS wird aufgrund von sonographischen Kriterien diagnostiziert. Hierbei zeigt sich ein oligourisches Oligo- oder Anhydramnion beim Spenderfeten (Donor) mit einem tiefsten vertikalen Fruchtwasserdepot von < 2 cm und ein polyurisches Polyhydramnion beim Empfängerfeten (Rezipienten) mit einem tiefsten Fruchtwasserdepot über 8 cm. Das Syndrom ist cha-

**Abbildung 1:**  
Fetoskopische  
Sicht auf das  
Gesicht eines  
Feten. Gezeigt  
werden Nabel-  
schnur, Hand und  
Gesicht.



rakterisiert durch Hypovolämie, Oligurie und Oligohydramnion beim Donor und Hypervolämie, Polyurie und Polyhydramnion als Ausdruck der Volumenüberlastung beim Rezipienten.

Unbehandelt hat das TTTS eine sehr hohe fetale Mortalität von 80–90 %. In der Vergangenheit war die wiederholte Amniondrainage die einzige Therapiemöglichkeit, bis De Lia 1990 erstmals den Verschluss der placentaren Anastomosen mit Hilfe der Laserkoagulation über einen kombinierten Zugang aus Laparotomie und Fetoskopie beschrieb (1). Im Jahr 1992 gelang Ville und Mitarbeitern erstmals der komplett fetoskopische Verschluss (*Abbildungen 1, 2*) (2). Nachfolgend haben mehrere Studien (3, 4), insbesondere die randomisierte kontrollierte Studie von Senat und Mitarbeitern (5), die Überlegenheit der Laserkoagulation gegenüber seriellen Amniondrainagen belegt (*Tabelle*).

Signifikante Vorteile für die fetoskopische Laserkoagulation zeigten sich bei den Endpunkten fetales Überleben, Gestationsalter bei der Geburt und neurologisches Endergebnis. Nach Lasereingriff überlebte mindestens ein Zwilling in 76 % gegenüber 56 % nach Amniondrainage (Relatives Risiko für das Versterben beider Zwillinge, 0,63; 95%-Konfidenzintervall, 0,25–0,93;  $p = 0,009$ ). Nach Lasereingriff war die Rate an neurologischen Komplikationen (31 % vs. 52 %,  $p = 0,003$ ) und periventrikulärer Leukomalazie niedriger (6 % vs. 14 %,  $p = 0,02$ ) (5).

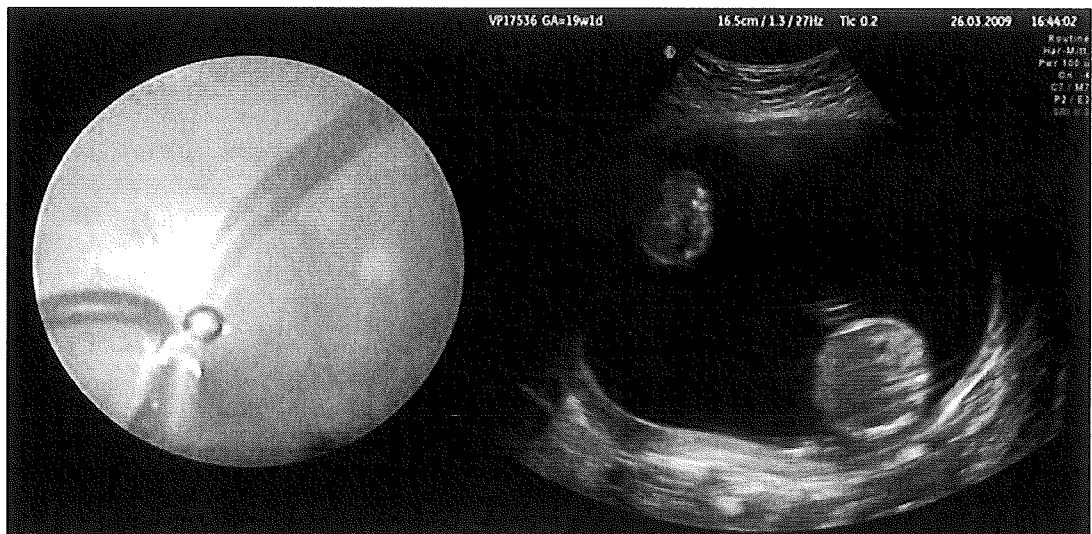
Salomon und Mitarbeiter untersuchten 120 Kinder im Alter bis zu sechs Jahren nach Lasertherapie und zeigten, dass vor allen Dingen die Schwere des Zwillingstransfusionssyndroms und die Art der Therapie das Endergebnis bestimmen, wobei Kinder nach Lasertherapie einen signifikant besseren Entwicklungsscore zeigten als nach Amniondrainage (6).

Hervorzuheben ist dabei, dass es sich bei der Laserkoagulation um eine kausale Therapie handelt, die direkt an den placentaren Anastomosen ansetzt, wohingegen es sich bei der Amniondrainage lediglich um die symptomatische Therapie des Polyhydramnions handelt.

In spezialisierten Zentren kann inzwischen eine Überlebensrate von 90 % für mindestens einen Zwilling und 70 % für beide Zwillinge erzielt werden (7, e3, e4). Für Drillinge konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden (Überleben mindestens eines Feten 83 %, zweier in 72 % und aller drei Feten in 39 %) (8).

Neurologische Spätfolgen nach zwei Jahren konnten auf 6 % für schwere und 7 % für milde Defizite reduziert werden (4). Lopriore und Mitarbeiter fanden in einer Gruppe von Neugeborenen nach TTTS und Laserkoagulation eine Inzidenz von 14 % für ausgeprägte zerebrale Läsionen im Ultraschall versus 6 % in einer Kontrollgruppe von monochorialen Zwillingen ohne TTTS (9). In einer weiteren

**Abbildung 2:**  
Zwillingstrans-  
fusionssyndrom  
(links) Laser-Koagu-  
lation einer plazen-  
taren Anastomose  
rechts) typisches  
Ultraschallbild  
(rechts unten) Poly-  
hydramnion mit  
größerem Rezipien-  
ten-(Abdomen  
Querschnitt)  
(links oben) kleine-  
rer Donor mit Anhy-  
dramnion (stück  
twin).



**TABELLE**

**Übersicht über die wichtigsten Verfahren der fetalen Chirurgie**

Indikation	Therapie	Evidenzgrad	Literatur
Zwillingstransfusionssyndrom	fetoskopische Laserkoagulation	I II	Senat et al. 2004 (5) Hecher et al. 1999 (3)
Twin reversed arterial perfusion (TRAP)-Syndrom	fetoskopische Laserkoagulation	II	Hecher et al. 2006 (10)
Myelomeningozele	pränatale Korrektur via Hysterotomie	I	Adzick et al. 2011 (16)
kongenitale Zwerchfellhernie	Fetoscopic Tracheal Occlusion	I I II	Harrison et al. 2003 (12) Ruano et al. 2012 (15) Jani et al. 2009 (13)
Aortenstenose, Pulmonalstenose	perkutane Valvuloplastie der fetalen Aorten-/Pulmonalklappe	III	Kohl et al. 2000 (20) Tulzer et al. 2002 (21) Tworetzky et al. 2009 (22) Arzt et al. 2011 (19)
sakrokokzygeale Teratome	fetoskopische Laserung von Tumorgefäßen Hochfrequenz-Ablation	III	Hecher und Hackelör 1996 (23) Makin et al. 2006 (OR) (e27) Paek et al. 2001 (OR) (e25) Lee et al. 2011 (OR) (e26)
bilaterale Obstruktion der ableitenden Harnwege	perkutane vesiko-amniotischer Shunt perkutane Zystoskopie (Klappenlaserung, Blasenmarsupialisation, Cystostomy)	III III	Morris und Kilby 2009 (OR) (e33) Morris et al. 2011 (24)
Congenital Cystic Adenomatoid Malformation, pulmonale Sequester	perkutane Sklerotherapie fetoskopische Laserkoagulation	III III	Bermudez et al. 2008 (OR) (e30) Oepkes et al. 2007 (e34)

Publikation von Lopriore und Mitarbeitern wurde die Inzidenz von Zerebralparese mit 7% und von neurologischen Spätfolgen insgesamt mit 17% angegeben (e5).

**TRAP „Twin reversed arterial perfusion“-Syndrom**

Eine weitere Behandlungsoption mittels fetoskopischer Laserablation von plazentaren Anastomosen oder Koagulation der Nabelschnur mittels einer bipolaren Fassung besteht für das „Twin reversed arterial perfusion“- (TRAP)-Syndrom. Bei diesem seltenen Syndrom (Inzidenz circa 1 : 35 000 [e6]) kommt es bei monochoριαlen Zwillingen über jeweils eine arterio-arterielle und veno-venöse Anastomose zwischen den beiden Nabelschnurinsertionen zu einer retrograden Perfusion eines Zwilling. Das führt häufig zum Herzversagen des pumpenden Zwilling und konsekutivem intrauterinem Fruchttod oder extremer Prämaturität. In dem von der Flussumkehr betroffenen Zwillings kommt es zu einem Ausbleiben der Herzentwicklung (Acardius) sowie einem Hydrops fetalis und meist auch einem Fehlen des fetalen Kopfes (Acranius).

Die fetoskopische Therapie besteht in der Koagulation der Anastomosen oder der Nabelschnur des Acardius. In einer prospektiven Studie führte dies zu einem Überleben des pumpenden Zwilling in 80 % der Fälle und zwei Drittel davon erreichten mindestens die 37. Schwangerschaftswoche bei Geburt (10).

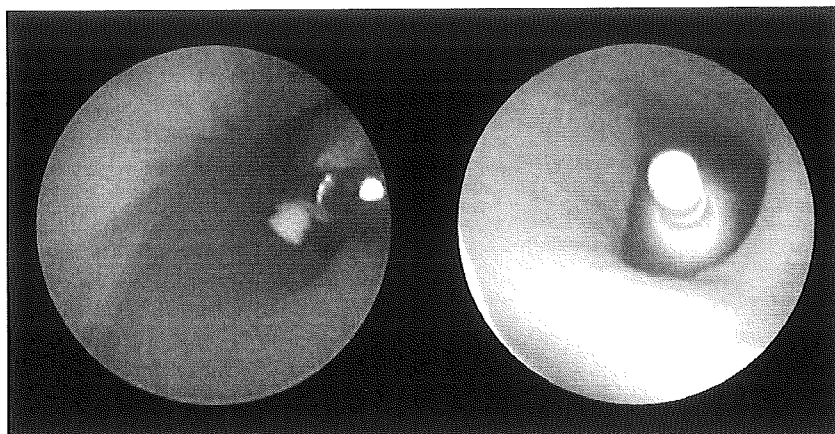
**Kongenitale Zwerchfellhernie**

Die kongenitale Zwerchfellhernie tritt mit einer Inzidenz von zwischen 1 : 2 500 und 1 : 5 000 Geburten auf (e7, e8). Der überwiegende Anteil der Fälle weist einen linksseitigen Zwerchfelldefekt auf. Insbesondere die sich intrauterin entwickelnde Lungenhypoplasie mit der daraus folgenden pulmonalen Hypertonie limitiert die Prognose der betroffenen Feten. Heutzutage werden mehr als zwei Drittel der Fälle in-utero diagnostiziert. Das klassische Zeichen ist die Lokalisation von Abdominalorganen im Thorax mit Rechtsverschiebung des Mediastinums bei linksseitiger Herniation.

Von entscheidender Bedeutung für die Planung eines möglichen Eingriffs in der Pränatalperiode ist die Einschätzung der individuellen Prognose. An bildgebenden Verfahren spielt neben Ultraschalluntersuchungen (e9, e10) auch die Kernspintomographie des Feten eine wichtige Rolle (e11). Hier wird vor allem mit Hilfe der sonographisch gemessenen „observed to expected Lung-to-head-ratio“ (L/H-Ratio) die Lungengröße abgeschätzt, die durch Hernierung verbleibt.

Für ausgewählte Patienten wird in spezialisierten Zentren die sogenannte fetoskopische endoluminale Tracheal-Okklusion (FETO) angeboten (Abbildung 3) (11). Die Lungenflüssigkeitsansammlung durch den Trachealverschluss führt zu einem Anstieg des intraalveolären Druckes, wodurch eine Proliferation von Lungengewebe induziert wird (e12). Ein ernst zu nehmendes Problem stellt die eventuell erforderliche notfall-

**Abbildung 3:**  
**Kongenitale Zwerchfell-**  
**hernie; Fetoskopische**  
**Endoluminale Tracheal**  
**Oklklusion (FETO).**  
 (Links) Fetoskopische  
 Platzierung des Ballons  
 (Rechts) Inflatierter Ballon  
 in der fetalen Trachea



mäßige Entfernung des Ballons im Falle von Frühgeburtlichkeit dar. FETO-Patienten müssen daher an ein spezialisiertes Zentrum angebunden sein.

Harrison und Mitarbeiter verglichen 2003 in einer kleineren randomisierten Studie mit 24 Patienten die endoskopische Ballonokklusion mit der rein postnatalen fetalen Therapie und fanden weder im Überleben nach 90 Tagen (73 % versus 77 %) noch in der Morbidität eine Verbesserung der im Mutterleib behandelten Kinder (12). Es konnte aber gezeigt werden, dass vor allem Feten mit einer L/H-Ratio  $< 0,90$  insgesamt eine schlechte Prognose aufweisen. Solche Feten profitieren am meisten von pränatalen Eingriffen (12, 13).

Jani und Kollegen haben über ihre Erfahrung mit FETO in einer Serie von 210 Patienten aus den Jahren 2000 bis 2008 berichtet (14). Im Vergleich mit Registerdaten zur Mortalität der nicht pränatal behandelten kongenitalen Zwerchfellhernie überlebten deutlich mehr Kinder durch FETO. Bei der linksseitigen Zwerchfellhernie konnten nach FETO 49 % der Neugeborenen lebend das Krankenhaus verlassen gegenüber 24 % ohne pränatale Therapie. Bei der rechtsseitigen Zwerchfellhernie verbesserte sich das Überleben von 0 % auf 35 %. Alternativ wird durch Anwendung der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) eine Überlebensrate von 50–60 % berichtet (e13). Es bleibt jedoch fraglich, ob die Kollektive vergleichbar sind. Frühgeburtlichkeit stellt ein erhebliches Problem in den FETO-Patienten dar, ein Drittel der Feten kommt vor der 34. Schwangerschaftswoche zur Welt. Bezüglich der langfristigen Prognose nach FETO gibt es bisher keine evidenzbasierten Daten. In randomisierten Studien soll FETO mit konservativem Vorgehen verglichen werden. In einer Studie werden Fälle mit ausgeprägter pulmonaler Hypoplasie (O/E LHR  $\leq 25$  %) in der 27.–30. SSW mit FETO behandelt, in einer zweiten Studie erhalten Fälle mit leichter pulmonaler Hypoplasie FETO in der 30.–32. SSW ([www.totaltrial.eu](http://www.totaltrial.eu)). Eine vor kurzem publizierte randomisierte Studie mit kleinerer Fallzahl bestätigte im Wesentlichen die Ergebnisse von Jani et al. (Überlebensrate FETO = 52 %, ohne FETO = 5 %) (15).

### Meningomyelozele

Bei der Meningomyelozele handelt es sich um eine kongenitale Fehlbildung mit Hernierung des Rückenmarkes in einen mit Liquor gefüllten Bruchsack. Die Inzidenz beträgt circa 1 : 800 Schwangerschaften (e14). Die Schäden an Rückenmark und peripheren Nerven sind in der Regel nicht durch postnatale chirurgische Korrektur reversibel (e15).

Fetale Chirurgie zur Korrektur der Myelomeningozele wurde erstmals 1997 durchgeführt und bis 2003 wurden etwa 200 Feten durch offene intrauterine Chirurgie mit Hilfe der Hysterotomie behandelt. Erste Erfahrungsberichte zeigten ein verbessertes funktionelles Ergebnis durch Rückgang der Hernierung des Hinterhirns, jedoch auch ein deutlich gesteigertes Risiko von Komplikationen für sowohl die Mutter als auch den Feten (e16, e17).

Für die Korrektur der Myelomeningozele via Hysterotomie wurde eine randomisierte Studie publiziert (16). Die MOMS-Studie (Management of Myelomeningocele Study) verglich die Ergebnisse der fetalen Chirurgie mit dem bisherigen Standard der postnatalen Korrektur. Eingeschlossen wurden Feten zwischen der 19. bis 26. Schwangerschaftswoche und einer Myelomeningozele zwischen den Segmenten T1 und S1.

In der „Intention to treat“-Analyse konnte in der Gruppe mit fetaler Chirurgie eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes, nämlich die verminderte Notwendigkeit von Shunt-Operationen, beobachtet werden. Im Vergleich zu 82 % der Patienten im konventionellen Therapiearm (postnatale Korrektur) musste lediglich bei 40 % (Relatives Risiko 0,48, 95%-KI 0,36–0,64,  $p = 0,001$ ) der bereits pränatal operierten Feten ein Liquorshunt implantiert werden. Darüber hinaus führte die pränatale Chirurgie zu einer signifikanten Verbesserung der kognitiven und motorischen Entwicklung 30 Monate nach der Geburt. Dieser Unterschied setzte sich auch in das spätere Lebensalter fort: Der Prozentsatz der Kinder, die mit drei Jahren ohne Unterstützung laufen konnten betrug 42 % nach fetaler Chirurgie versus 21 % bei konventioneller, postnataler Chirurgie (Relatives Risiko 2,01, 95%-KI 1,16–3,48,  $p = 0,01$ ).

Diesen positiven Ergebnissen stand jedoch eine signifikant gesteigerte Komplikationsrate im Hinblick auf Frühgeburtlichkeit in der Gruppe mit Fetalchirurgie gegenüber; 46 % vorzeitiger Blasensprung gegenüber 8 % in der konventionell behandelten Gruppe, sowie eine Frühgeburtsrate von 79 % versus 15 %. Ein Drittel der Mütter in der Gruppe mit Fetalchirurgie zeigte eine Uterusdehiszenz beziehungsweise eine sehr ausgedünnte Uteruswand im Bereich der Hysterotomie.

Im Rahmen der MOMS-Studie wurden sämtliche Prozeduren zur pränatalen Korrektur der Myelomeningozele für mehrere Jahre an lediglich drei Standorten weltweit durchgeführt. Bei diesen komplexen Eingriffen muss von einer erheblichen Lernkurve ausgegangen werden, so dass eine Ausweitung auf zahlreiche Zentren zu einer Verschlechterung der Ergebnisse führen könnte. Ferner muss betont werden, dass es sich bei der MOMS-Studie um eine hochselektierte Patientengruppe handelte. 83 % der gescreenten Patientinnen konnten nicht operiert werden aufgrund von Kontraindikationen wie begleitenden Fehlbildungen des Feten oder Erkrankung der Mutter. Ein weiterer Grund war, dass sie das Einverständnis zur Randomisierung verweigerten. Auch der optimale Zeitpunkt für eine pränatale Korrektur der Myelomeningozele bleibt umstritten. Als ein alternatives Therapieverfahren der Myelomeningozele wurde auch der Austausch von Fruchtwasser zur Verhinderung neuraler Toxizität erfolgreich angewendet (e18), hierzu fehlen jedoch Vergleichsdaten.

Zusammenfassend zeigt die MOMS-Studie, dass durch die intrauterine Chirurgie das Endergebnis verbessert wird, die Entwicklung aber in Richtung minimal invasiver, endoskopischer Techniken gefördert werden sollte. In einer kleinen Fallserie wurde bereits die fetoskopische intrauterine Therapie der Spina bifida beschrieben (17). Allerdings zeigten sich im Follow-up der so behandelten Patienten eher ernüchternde Ergebnisse mit verbesserter neurologischer Funktion, aber mit einer hohen Rate von Komplikationen wie intrauterinem Tod, intraoperativer Hämorrhagie und ausgeprägter Prämaturnität (e19).

### Seltene/experimentelle Indikationen

#### Kongenitale Aortenstenose

Die kongenitale Aortenstenose (Inzidenz etwa 1 : 5 000 Geburten (e20) kann pränatal zu einer Überdehnung des linken Ventrikels führen, wodurch es sekundär durch mangelnde Kontraktilität und Ausbildung einer Endokardfibroelastose des linken Ventrikels zur Entwicklung eines hypoplastischen Linksherz-Syndromes kommen kann.

Verschiedene Gruppen haben eine pränatale Ballondilatation der Aortenklappe zur Vermeidung des hypoplastischen Linksherzsyndromes in kleineren Patientenserien durchgeführt (18–20, e21, e22). In einer Serie von 23 Feten konnte der Eingriff in 70 % erfolgreich durchgeführt werden und in diesen Fällen konnte in 67 % die Hypoplasie des linken Ventrikels verhindert und somit eine biventrikuläre Zirkulation erhalten werden (das entspricht 10 : 23 = 43 %) (19). Der Eingriff wird nach der 20. Schwangerschaftswoche durchgeführt, in Frage kommen vor allem solche Feten, bei denen nach echokardiographischen Kriterien (e23) ein hohes Risiko für die Entwick-

lung eines hypoplastischen Linksherzsyndromes besteht. Aufgrund von kleinen Fallzahlen und dem Fehlen von randomisierten Studien ist die fetale Valvuloplastie noch mit Zurückhaltung zu bewerten.

#### Kongenitale Pulmonalstenose

Die Pulmonalstenose mit hypoplastischem rechtem Ventrikel (Inzidenz circa 1 : 6 000 Geburten) (e20) stellt eine weitere komplexe Fehlbildung des Herzens mit schlechter Prognose dar. In kleineren Patientenserien wurde eine erfolgreiche perkutane Therapie mit Hilfe der In-utero-Balloon-Valvuloplastie dieses Vitiums durchgeführt (21, 22). Durch die Valvuloplastie in-utero konnte in 6 von 10 Fällen die Hypoplasie des rechten Ventrikels und der Pulmonalklappe korrigiert werden (22).

#### Sakrokokzygeale Teratome

Eine weitere Indikation besteht in der Verödung von Tumorgefäßen bei sakrokokzygealen Teratomen (23). Diese Tumoren (Inzidenz circa 1 : 27 000 Geburten) (e24) sind sehr gefäßreich und enthalten zahlreiche arteriovenöse Shunts. Durch fetoskopische Laserkoagulation der Tumorgefäße konnte in einigen Fällen ein Wachstumsstopp, beziehungsweise eine Verkleinerung des Tumors erreicht werden. Neben der Laserkoagulation kann auch die fetoskopische Radiofrequenzablation zum Einsatz kommen (e25–e27).

#### Zystisch adenomatoide Malformation der Lunge und pulmonale Sequester

Diese seltenen Fehlbildungen (Inzidenz circa 1 : 8 000 Geburten (e28) (englisch: congenital cystic adenomatoid malformation = CCAM) gehören zu den Hamartomen. Große pulmonale Zysten konnten erfolgreich mit Hilfe der offenen Hysterotomie behandelt werden (e29). In letzter Zeit wurde in einigen Fällen auch erfolgreich eine perkutane Sklerotherapie der Zysten durchgeführt (e30). Aufgrund von kleinen Fallzahlen und dem Fehlen von randomisierten Studien sind diese Therapien noch zurückhaltend zu bewerten. Als ein nicht-invasiver Therapieansatz für die mikrozystische Form der CCAM ist auch der Einsatz plazentagängiger Steroide mit Erfolgsraten von 60–70 % zu erwägen (e31).

#### Infravesikale Obstruktion

Eine frühe bilaterale Obstruktion der ableitenden Harnwege (Inzidenz circa 1 : 1 500 Geburten) (e32) (englisch: bilateral lower urinary tract obstruction (LUTO)) führt zu einem Anhydramnion mit konsekutiver pulmonaler Hypoplasie und Niereninsuffizienz. In Fallserien wurde über die Anlage eines vesikoamniotischen Shunts mittels pig-tail-Katheter berichtet. Derzeit untersucht eine randomisierte Studie (PLUTO) den Langzeiteffekt bei ausgewählten Patienten (24, e33), vor allem auch in Hinblick auf die Möglichkeit der Vermeidung einer Niereninsuffizienz.

Ein Vergleich der neuen fetalchirurgischen Therapieverfahren mit den etablierten postnatalen Behandlungsverfahren, am besten im Rahmen von randomisierten prospektiven Studien, ist erforderlich.



**KERNAUSSAGEN**

- Indikationen bestehen nur für Erkrankungen, die bereits intrauterin zum Fruchttod oder zur irreversiblen Schädigung des Feten führen.
- Man unterscheidet zwischen minimal-invasiven fetoskopischen Verfahren und offener fetaler Chirurgie.
- Der Goldstandard ist die fetoskopische Laserkoagulation von plazentaren Anastomosen beim Zwillingstransfusionssyndrom.
- Randomisierte Studien belegen für die fetoskopische Laser-Koagulation bei Zwillingstransfusionssyndrom und die intrauterine Chirurgie bei Spina bifida mittels Hysterotomie einen prognostischen Vorteil für die betroffenen Feten.
- Für weitere fetoskopische Therapien gibt es aufgrund fehlender randomisierter Studien noch keine generelle Therapieindikation, betroffene Eltern sollten aber über die Möglichkeit der intrauterinen Chirurgie informiert und an ein entsprechendes Zentrum verwiesen werden.

**Interessenkonflikt**

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Manuskriptdaten**

eingereicht: 18. 7. 2011, revidierte Fassung angenommen: 25. 4. 2012

**LITERATUR**

1. De Lia JE, Cruikshank DP, Keye WR: Fetoscopic neodymium:YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 1046–53.
2. Ville Y, Hecher K, Ogg D, Warren R, Nicolaides K: Successful outcome after Nd: YAG laser separation of chorioangiopagus-twins under sonoendoscopic control. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 429–31.
3. Hecher K, Plath H, Bregenzler T, Hansmann M, Hackelöer BJ: Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 717–24.
4. Graef C, Ellenrieder B, Hecher K, Hackelöer 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: 303–8.
5. Senat M-V, Deprest J, Bouvain 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: 136–44.
6. Salomon LJ, Ortqvist L, Aegerter P, et al.: Long-term developmental follow-up of infants who participated in a randomized clinical trial of amniocentesis vs laser photocoagulation for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 444. e1–7.
7. Chalouhi GE, Essaoui M, Stirnemann J, et al.: Laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). *Prenat Diagn* 2011; 31: 637–46.
8. Diemert A, Diehl W, Huber A, Glosemeyer P, Hecher K: Laser therapy of twin-to-twin transfusion syndrome in triplet pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 71–4.
9. Lopriore E, Suetters 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: 597–602.
10. Hecher K, Lewi L, Gratacos E, Huber A, Ville Y, Deprest J: Twin reversed arterial perfusion: fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses or the umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 688–91.


11. Deprest J, Gratacos E, Nicolaides KH, FETO Task Group: Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 121–6.
12. Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, Kitterman JA, Sandberg PL, Farmer DL, et al.: A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 2003; 349: 1916–24.
13. Jani JC, Benachi A, Nicolaides KH, et al.: Prenatal prediction of neonatal morbidity in survivors with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 64–9.
14. Jani JC, Nicolaides KH, Gratacos E, et al.: Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 304–10.
15. Ruano R, Yoshisaki CT, da Silva MM, et al.: A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 20–7.
16. Adzick NS, Thorn EA, Spong CY, et al.: A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011; 364: 993–1004.
17. Kohl T, Hering R, Heep A, et al.: Percutaneous fetoscopic patch coverage of spina bifida aperta in the human—early clinical experience and potential. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21: 185–93.
18. Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW, et al.: Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: candidate selection, technique, and results of successful intervention. *Circulation* 2004; 110: 2125–31.
19. Arzt W, Wertaschnigg D, Veit I, Klement F, Gitter R, Tulzer G: Intrauterine aortic valvuloplasty in fetuses with critical aortic stenosis: experience and results of 24 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 689–95.
20. Kohl T, Sharland G, Allan LD, et al.: World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1230–3.
21. Tulzer G, Arzt W, Franklin RCG, Loughna PV, Mair R, Gardiner HM: Fetal pulmonary valvuloplasty for critical pulmonary stenosis or atresia with intact septum. *Lancet* 2002; 360: 1567–8.
22. Tworetzky W, McElhinney DB, Marx GR, et al.: In utero valvuloplasty for pulmonary atresia with hypoplastic right ventricle: techniques and outcomes. *Pediatrics* 2009; 124: e510–8.
23. Hecher K, Hackelöer BJ: Intrauterine endoscopic laser surgery for fetal sacrococcygeal teratoma. *Lancet* 1996; 347: 470.
24. Morris RK, Ruano R, Kilby MD: Effectiveness of fetal cystoscopy as a diagnostic and therapeutic intervention for lower urinary tract obstruction: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 629–37.

**Anschrift für die Verfasser**

Prof. Dr. med. Kurt Hecher  
 Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin  
 Martinstraße 52  
 20246 Hamburg  
 k.hecher@uke.uni-hamburg.de

**Zitierweise**

Diemert A, Diehl W, Glosemeyer P, Deprest J, Hecher K: Intrauterine Surgery—Choices and Limitations. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(38): 603–8. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0603

 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:  
[www.aerzteblatt.de/lit3812](http://www.aerzteblatt.de/lit3812)

The English version of this article is available online:  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

## ÜBERSICHTSARBEIT

# Möglichkeiten und Grenzen der intrauterinen Chirurgie

Anke Diemert, Werner Diehl, Peter Glosemeyer, Jan Deprest, Kurt Hecher

## eLITERATUR

- e1. Luks FI: New and/or improved aspects of fetal surgery. *Prenatal Diagnosis* 2011; 31: 252–8.
- e2. Lewi L, Gucciardo L, Huber A: Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2008; 199: 511.11–7.
- e3. Sago H, Hayashi S, Saito M, et al.: The outcome and prognostic factors of twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. *Prenatal Diagnosis* 2010; 30: 1185–91.
- e4. Papanna R, Biau DJ, Mann LK, et al.: Use of the Learning Curve-Cumulative Summation test for quantitative and individualized assessment of competency of a surgical procedure in obstetrics and gynecology: fetoscopic laser ablation as a model. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011; 204: 218. e1–9.
- e5. Lopriore E, Middeldorp JM, Sueters M, et al.: Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007; 196: 231. e1–4.
- e6. Gillim DL, Hendricks CH: Holoacardius; review of the literature and case report. *Obstetrics and Gynecology* 1953; 2(6): 647–53.
- e7. Harrison MR, Bjordal RI, Langmark F, Knutrud O: Congenital diaphragmatic hernia: the hidden mortality. *Journal of Pediatric Surgery* 1978; 13: 227–30.
- e8. Yang W, Carmichael SL, Harris JA, Shaw GM: Epidemiologic characteristics of congenital diaphragmatic hernia among 2.5 million California births, 1989–1997. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology* 2006; 76: 170–4.
- e9. Beaudoin S, Barge F, Mahieu D, Barbet P: Anatomic study of the umbilical vein and ductus venosus in human fetuses: ultrasound application in prenatal examination of left congenital diaphragmatic hernia. *Surgical and Radiologic Anatomy* 1998; 20: 99–103.
- e10. Doné E, Allegaert K, Lewi P, et al.: Maternal hyperoxygenation test in fetuses undergoing FETO for severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2011; 37: 264–71.
- e11. Jani JC, Benachi A, Nicolaides KH, et al.: Prenatal prediction of neonatal morbidity in survivors with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 64–9.
- e12. Deprest J, Nicolaides K, Doné E, et al.: Technical aspects of fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery* 2011; 46: 22–32.
- e13. Schalble T, Hermle D, Loersch F, Demirakca S, Reinshagen K, Varnholt V: A 20-year experience on neonatal extracorporeal membrane oxygenation in a referral center. *Intensive Care Medicine* 2010; 36: 1229–34.
- e14. Shin M, Besser LM, Siffel C, et al.: Prevalence of spina bifida among children and adolescents in 10 regions in the United States. *Pediatrics* 2010; 126: 274–9.
- e15. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS: Spina bifida. *Lancet* 2004; 364: 1885–95.
- e16. Tulipan N, Bruner JP, Hernanz-Schulman M, et al.: Effect of intrauterine myelomeningocele repair on central nervous system structure and function. *Pediatr Neurosurg* 1999; 31(4): 183–8.
- e17. Bouchard S, Davey MG, Rintoul NE, Walsh DS, Rorke LB, Adzick NS: Correction of hindbrain herniation and anatomy of the vermis after in utero repair of myelomeningocele in sheep. *Journal of Pediatric Surgery* 2003; 38: 451–8.
- e18. Olguner M, Akgür FM, Ozdemir T, Aktuð T, Ozer E: Amniotic fluid exchange for the prevention of neural tissue damage in myelomeningocele: an alternative minimally invasive method to open in utero surgery. *Pediatric Neurosurgery* 2000; 33: 252–6.
- e19. Verbeek RJ, Heep A, Maurits NM, et al.: Fetal endoscopic myelomeningocele closure preserves segmental neurological function. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2012; 54: 15–22.
- e20. Hoffman JIE, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 39: 1890–900.
- e21. Wilkins-Haug LE, Tworetzky W, Benson CB, et al.: Factors affecting technical success of fetal aortic valve dilation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2006; 28: 47–52.
- e22. McElhinney DB, Marshall AC, Wilkins-Haug LE, et al.: Predictors of technical success and postnatal biventricular outcome after in utero aortic valvuloplasty for aortic stenosis with evolving hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2009; 120(15): 1482–90.
- e23. Mäkilä K, McElhinney DB, Levine JC, et al.: Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: patient selection for fetal intervention. *Circulation* 2006; 113: 1401–5.
- e24. Swamy R, Embleton N, Hale J: Sacrococcygeal teratoma over two decades: birth prevalence, prenatal diagnosis and clinical outcomes. *Prenatal Diagnosis* 2008; 28: 1048–51.
- e25. Paek BW, Jennings RW, Harrison MR, et al.: Radiofrequency ablation of human fetal sacrococcygeal teratoma. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001; 184: 503–7.
- e26. Lee M-Y, Won H-S, Hyun M-K, et al.: Perinatal outcome of sacrococcygeal teratoma. *Prenatal Diagnosis* 2011; 31: 1217–21.
- e27. Makin EC, Hyett J, Ade-Ajayi N, et al.: Outcome of antenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: single-center experience (1993–2004). *Journal of Pediatric Surgery* 2006; 41: 388–93.
- e28. Shanti CM, Klein MD: Cystic lung disease. *Seminars in Pediatric Surgery* 2008; 17: 2–8.
- e29. Harrison MR, Adzick NS, Jennings RW, et al.: Antenatal intervention for congenital cystic adenomatoid malformation. *Lancet* 1990; 336(8721): 965–7.
- e30. Bermúdez C, Pérez-Wulff J, Arcadipane M, et al.: Percutaneous fetal sclerotherapy for congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2008; 24: 237–40.
- e31. Curran PF, Jelin EB, Rand L, et al.: Prenatal steroids for microcystic congenital cystic adenomatoid malformations. *Journal of Pediatric Surgery* 2010; 45: 145–50.
- e32. Morin L, Cendron M, Crombleholme TM, et al.: Minimal hydronephrosis in the fetus: clinical significance and implications for management. *The Journal of Urology* 1996; 155: 2047–9.
- e33. Morris RK, Kilby MD: An overview of the literature on congenital lower urinary tract obstruction and introduction to the PLUTO trial: percutaneous shunting in lower urinary tract obstruction. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2009; 49: 6–10.
- e34. Oepkes D, Devlieger R, Lopriore E, Klumper FJCM: Successful ultrasound-guided laser treatment of fetal hydrops caused by pulmonary sequestration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 457–9.