

Expertenbrief Nr. 57

(siehe auch: http://sggg.ch/de/members_news/1005)Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. med. Daniel Surbek

gynécologie suisse Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia

Risikospezifizierung Präeklampsie im ersten Trimester

Die Präeklampsie gilt als eine der Hauptursachen der mütterlichen und perinatalen Morbidität und Mortalität. Ausser mit Akutfolgen für Mutter und Kind sind mit schweren kardiovaskulären Langzeitfolgen zu rechnen. Die Prognoseeinschätzung respektive die Prävention der Präeklampsie sind daher wesentlich. Neue Methoden kombinierter Faktoren zur Risikoberechnung sowie ein Algorithmus ermöglichen verlässliche Aussagen zur Prognose und damit eine frühe Prävention und Therapie.

S. Tercanli, D. Surbek, O. Lapaire, Y. Vial, M. Hodel,
T. Burkhardt, N. Ochsenbein-Kölbl, A. Ditisheim,
B. Mosimann (Akademie feto-maternale Medizin –
AFMM der SGGG/gynécologie suisse)

Mütterliche Komplikationen einer Präeklampsie kommen in zahlreichen Organsystemen vor und können in Kombination mit kardiovaskulärer, zerebraler, hämatologischer oder pulmonaler Beteiligung bis zum Leber- und Nierenversagen führen. Hinzu kommen die Langzeitfolgen von kardiovaskulären Erkrankungen. Frauen mit einer PE in der Vorgeschichte haben ein vierfach höheres Risiko für eine spätere Hypertonie und ein zweifach höheres Risiko für eine ischämische Herzerkrankung, einen Schlaganfall oder Thromboembolien. Dieses kardiovaskuläre Risiko scheint besonders erhöht zu sein, wenn die Präeklampsie vor der 34. Schwangerschaftswoche (SSW) auftritt.

Für das Kind bedeuten die Eklampsie und insbesondere die frühe Präeklampsie (vor 34. SSW) extrem hohe Risiken; sie gelten als ursächlich für zirka 25% aller neonatalen Todesfälle und für zirka 15% aller fetalen Wachstumsretardierungen. Die kindlichen Erkrankungen, insbesondere infolge der Mangelversorgung, sind die bekannten Folgen der Frühgeburtlichkeit und der intrauterinen Wachstumsretardierung.

Die Inzidenz der Präeklampsie variiert weltweit zwischen rund 2 und 8%. In der Schweiz liegt die Inzidenz der Präeklampsie bei $\leq 2\%$, das heisst, pro Jahr sind etwa 1800 bis 1900 Fälle zu erwarten. Die Inzidenz der frühen Präeklampsie ($< 34.$ SSW) ist mit 0,5 bis 0,8% deutlich niedriger.

Im Hinblick auf die hohen mütterlichen und fetalen Erkrankungsrisiken sind Bemühungen zur Prognoseeinschätzung und Prävention der Präeklampsie erstrebenswert. Seit einigen Jahren steht die Frage der Früherkennung der Präeklampsie zunehmend im Vordergrund. Ziel hierbei ist nicht nur die Etablierung von Screening-Strategien, sondern deren Prävention, die mit der Verfügbarkeit einer frühen Acetylsalicylsäure-(ASS-)prophylaxe in definierten Risikogruppen neue Behandlungsoptionen der frühen Präeklampsie eröffnet.

Methoden zur Risikoerkennung Anamnestische Risikofaktoren

Hierzu zählen folgende mütterliche Faktoren (MF): Status nach Präeklampsie, chronische Hypertonie, chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus Typ I und Typ II, systemischer Lupus erythematodes (SLE), Antiphospholipid-Syndrom (APS), Status nach In-vitro-Fertilisation, maternales Alter (≥ 40 Jahre), Präeklampsie in der Familie (Mutter, Schwester), Mehrlingschwangerschaften, Primigravidität, Adipositas (BMI > 30).

Testperformance: Bei einer Falsch-Positiv-Rate (FPR) von 10% liegen die Detektionsraten für eine Präeklampsie $< 34.$ SSW bei 58%, $< 37.$ SSW bei 40 bis 50% und bei $\geq 37.$ SSW bei 33 bis 38%.

Zusammenfassend zeigt sich, dass sich mit den anamnestischen Risikofaktoren allein nur zirka 40% der gesamten Präeklampsie-Fälle und zirka 50% aller PE-Fälle vor der 37. SSW bei einer FPR von 10% vorhersagen lassen.

Kombinierte Risikokalkulation nach FMF (Fetal Medicine Foundation)

Neuere Studien mit dem Ziel der Etablierung von Algorithmen zur Risikospezifizierung basieren auf

- den (o.g.) **anamnestischen mütterlichen Daten** (Hintergrundrisiko)
- dem mittleren mütterlichen Blutdruckwerten (**MAP**) und
- dem mittleren Pulsatilitätsindex in den Aa. uterinae (**UTPI**) sowie den biochemischen Markern **PAPP-A** (pregnancy-associated plasma protein A) und dem proangiogenem Protein **PIGF** (placental growth factor).

Die A-priori-Risikoerfassung aus maternalen anamnestischen und klinischen Daten erlaubt in Verbindung mit dem UTPI, dem MAP sowie dem PIGF und dem PAPP-A eine **individuelle Risikokalkulation**. Die FMF London hat hierzu Risikokalkulatoren entwickelt: Sie differenziert zwischen einer frühen Präeklampsie (PE) $< 34.$ SSW (early-onset PE) und einer späten PE $\geq 37.$ SSW (late-onset PE).

Risikokalkulation:

Die Verwendung dieses Algorithmus mit 11 bis 14 SSW setzt eine Qualitätssicherung voraus. Dazu gehören die folgenden Voraussetzungen:

- **theoretische (fachliche) Kenntnisse** der Risikokalkulation und der therapeutischen Konsequenzen (z.B. ab welchem Risiko eine ASS-Prophylaxe empfohlen wird)
- **Blutdruckmessung:** Verwendung von zertifizierten, automatisierten Blutdruckmessgeräten mit regelmässiger Kalibrierung und standardisierte Blutdruckmessung
- **Uterina-Doppler: Dopplersonografie der Aa. uterinae** mit 11 bis 14 SSW im Rahmen der Ersttrimester-Ultraschalluntersuchung, welche im Hinblick auf die Korrektheit der Messpräzision und auch aus Sicherheitsgründen eine ausreichende Erfahrung des Untersuchers erfordert (Nachweis eines anerkannten Kurses mit Zertifizierung)
- **PIGF:** Die Laborbestimmung kann zeitgleich mit dem Ersttrimestertest erfolgen.

Testperformance verschiedener Risikokalkulationsmethoden:

Mit der kombinierten Risikokalkulation werden Erkennungsraten für eine frühe Präeklampsie von bis zu 87,4% (bzw. 95,8%) bei einer Rate falsch-positiver Ergebnisse von 5% (bzw. 10%) erreicht, wenn neben den anamnestischen mütterlichen Risikofaktoren der MAP, der UTPI und der PLGF mit in die Risikoevaluation eingehen. Für die späte Präeklampsie zeigt dieser Algorithmus jedoch deutlich schlechtere Erkennungsraten von 37,6% (bzw. 52,9%). Vergleichbare Ergebnisse weist die prospektive Studie von Sonek und Kollegen auf. Bei einer US-amerikanischen Population von 1068 auswertbaren Fällen zeigte der FMF-Algorithmus eine Entdeckungsrate von 85% für eine PE vor der 34. SSW, von 64% vor der 37. SSW und von nur 14% nach der 37. SSW. Die Detektionsrate für alle Fälle mit PE lag bei 41%.

Die zusätzliche Verwendung des PAPP-A bringt nach den neueren Studien keine signifikante Verbesserung. Auch der prädiktive Wert der einzelnen biophysikalischen und biochemischen Methoden ist hierbei gering.

Daher wird die alleinige Anwendung von einzelnen biophysikalischen und biochemischen Parametern wegen der hohen Falsch-Positiv-Rate nicht empfohlen. Die Risikokalkulation mit dem Doppler der Aa. uterinae (UTPI) in Kombination mit den anderen mütterlichen Faktoren, MAP und PLGF zeigt bei einer Falsch-Positiv-Rate von 10% Detektionsraten von 75 bis 87% für eine PE vor der 34. SSW und von 69 bis 73% vor der 37. SSW. Dieser Effekt scheint grösser für eine PE vor der 32. SSW.

Zusammenfassend zeigt sich, dass 75% aller PE (bei einer Falsch-Positiv-Rate von 10%) vor der 37. SSW entdeckt werden – im Vergleich zu einer Detektionsrate von 47% nach der 37. SSW. Die Hinzunahme von PAPP-A zeigt in dem FMF-Algorithmus keinen weiteren substanziellen Nutzen. **Empfohlen wird daher die Risikospezifizierung unter Verwendung folgender Parameter in Kombination: anamnestische mütterliche Risikofaktoren, MAP, UTPI und PLGF.**

Vergleich der Risikokalkulation nach FMF mit NICE-Kriterien und ACOG-Kriterien

In der Vergangenheit wurde das Präeklampsie-Risiko von Schwangeren aufgrund demografischer und medizinischer Parameter bewertet. Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) unterscheidet zwischen Faktoren mit hohem und moderatem Risiko:

Als *hohe Risikofaktoren* gelten: hypertensive Erkrankung in einer früheren Schwangerschaft, chronische Nierenerkrankung, Autoimmunerkrankungen wie SLE oder APS, Diabetes mellitus und chronische Hypertonie. *Moderate Risikofaktoren* sind: Primigravida oder Intervall zur letzten Schwangerschaft > 10 Jahre, mütterliches Alter über 40 Jahre, BMI > 35, positive Familienanamnese für Präeklampsie, Mehrlingsschwangerschaften.

Bei den NICE-Empfehlungen gilt als testpositiv, wenn mindestens 1 von den hohen Risikofaktoren oder 2 der moderaten Risikofaktoren positiv auffallen. Bei diesen Frauen wird eine Präeklampsie-Prophylaxe mit niedrig dosiertem ASS empfohlen.

Das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) definiert als Risikofaktoren: Nullipara, mütterliches Alter > 40 Jahre, BMI > 35, Status nach Präeklampsie, Status nach In-vitro-Fertilisation, chronische Nierenerkrankung, Autoimmunerkrankungen wie SLE oder APS, Diabetes mellitus, chronische Hypertonie und Mehrlingsschwangerschaften.

Testperformance der Methoden im Vergleich:

In der bislang einzigen Multizenterstudie mit 8775 Fällen mit Vergleich des FMF-London-Algorithmus unter Verwendung von MAP, UTPI und PIGF mit den NICE- und ACOG-Empfehlungen zeigt sich, dass mit der FMF-Risikokalkulation die Entdeckungsrate einer Präeklampsie (für eine Falsch-Positiv-Rate von 10%) vor der 32. SSW bei 100%, vor der 37. SSW bei 75% und ≥ 37 . SSW bei 43% liegt. Die Detektionsraten für die NICE-Kriterien betragen im Vergleich dazu 41%, 39% und 34% (für eine Falsch-Positiv-Rate von 10,2%).

Bei Anwendung der ACOG-Empfehlungen lagen die Detektionsraten vor der 32. SSW bei 94%, vor 37. SSW bei 90% und bei 89% nach der 37. SSW bei einer exorbitant hohen Falsch-Positiv-Rate von 64,2%.

Zusammenfassend ist damit der FMF-Algorithmus den NICE- und den ACOG-Kriterien überlegen.

Konsequenzen der Risikokalkulation

Bei erhöhtem Risiko (d.h. *Risiko für Präeklampsie vor der 37. SSW > 1:100*) ist eine *Prophylaxe mit niedrig dosiertem ASS* zu empfehlen (siehe folgender Abschnitt). Zudem soll eine *dem Risiko angepasste Schwangerschaftsbetreuung* erfolgen. Dies kann bei sehr hohem Risiko beispielsweise die Empfehlung engmaschigerer Kontrollen und/oder Selbstblutdruckmessungen zu Hause zur Frühentdeckung einer sich entwickelnden Präeklampsie bedeuten. Umgekehrt kann ein tiefes Präeklampsierisiko die Patientin entlasten und zu weniger Kontrollen führen.

ASS-Prophylaxe zur Prävention einer Präeklampsie

Nach einer Reihe von kontroversen Ergebnissen konnte in den neueren Studien gezeigt werden, dass eine niedrig dosierte Gabe von ASS signifikant das Risiko für eine frühe Präeklampsie vor der 37. SSW senkt, wenn die ASS-Gabe vor der 16. SSW begonnen wird. Dieser Effekt lässt sich nicht nachweisen für die späte PE \geq 37 SSW. In der grössten randomisierten, prospektiven Multizenter-Studie (ASPRES-Studie) mit 1776 Frauen, welche gemäss Risikokalkulation nach FMF ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie hatten, konnte gezeigt werden, dass die prophylaktische ASS-Gabe von 150 mg/Tag vor der 16. SSW die Inzidenz einer Präeklampsie $<$ 34. SSW um 82% und $<$ 37. SSW um 62% reduziert (NNT; number needed to treat = 36). Für die späte PE konnte kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Vergleichbare Ergebnisse ergab auch die Metaanalyse von 16 prospektiven Studien mit 18 907 Fällen und zeigte eine Reduktion der PE vor der 37. SSW von 70%.

Für die sekundären neonatalen Outcome-Parameter (wie z.B. die fetale Wachstumsretardierung; IUGR) konnte kein Effekt dargestellt werden, jedoch reichen die Fallzahlen und damit die Power der ASPRES-Studie für eine Bewertung hierzu nicht aus. Denkbar ist, dass die Reduktion einer IUGR dosisabhängig ist. Die Anzahl von Studien zur ASS-Prophylaxe nach der 16. SSW ist vergleichsweise klein, sodass eine abschliessende Beurteilung zurzeit nicht möglich ist. Bisherige Ergebnisse deuten auf eine moderate Reduktion der schweren PE.

Neben dem optimalen Zeitpunkt der ASS-Prophylaxe stellt sich die Frage nach der effektiven Dosis und den möglichen unerwünschten Nebenwirkungen. Die ASS-Prophylaxe erfolgte in verschiedenen Studien in einer Dosis von 50 bis 150 mg/Tag. Die Metaanalysen zeigen, dass eine ASS-Dosis von \geq 100 mg/Tag, verabreicht vor der 16. SSW die Präeklampsie-Rate vor der 37. SSW signifikant reduziert.

Für Schwangere mit erhöhtem Risiko für Präeklampsie wird daher eine ASS-Dosis von 100 bis 150 mg täglich empfohlen, und zwar zwischen der 12. und der 36. SSW.

Die Frage nach Nebenwirkungen einer ASS-Prophylaxe ist nicht abschliessend beurteilbar, da sich beispielsweise zu mütter-

lichen und kindlichen Risiken wie auch zu gastrointestinalen Blutungen oder anderen Komplikationen in diesen Studien keine oder unzureichende Angaben finden. In den letzten Studien konnte keine signifikante Erhöhung der Nebenwirkungen unter ASS gezeigt werden. Jedoch deuten die Ergebnisse darauf hin, dass das Risiko von Nebenwirkungen wie vorzeitige Plazentalösung oder antepartales Blutungsrisiko dosisabhängig sein könnten. Dabei scheint eine frühe ASS-Gabe (100 mg/Tag) vor der 16. SSW weniger risikoreich zu sein als der Beginn der Prophylaxe nach der 16. SSW.

Aufklärung der schwangeren Frau

Grundsätzlich ist die schwangere Frau vor der Durchführung der Risikokalkulation über das Krankheitsbild der Präeklampsie und deren Folgen für Mutter und Kind zu informieren und generell über die Kalkulationsmethode aufzuklären. Zudem muss sie über mögliche Konsequenzen des Testergebnisses (z.B. Empfehlung zur ASS-Prophylaxe im Falle eines erhöhten Risikos) aufgeklärt werden. Dabei sollte besonders beachtet werden, dass es nicht zu einer unnötigen Beunruhigung der schwangeren Frau kommt.

Kosten der Risikokalkulation

Die Doppleruntersuchung der Uterinarterien kann bei der nötigen Erfahrung in die Ersttrimester-Ultraschalluntersuchung integriert werden. Dasselbe gilt für die Blutdruckmessung. Die zusätzlichen Kosten für die Labordiagnostik sind aktuell noch keine Pflichtleistungen der Grundversicherung. Bei der Ultraschalluntersuchung wird der normale Ersttrimester-Ultraschall vergütet, nicht aber eine zusätzliche Dopplersonografie der Uterinarterien.

Datum dieses Expertenbriefs: 10. Februar 2019

Literatur bei den Autoren.

Deklaration von Interessenkonflikten:

Sevgi Tercanli: Expert meeting Roche Diagnostics;

Daniel Surbek: Advisory Board Roche Diagnostics;

Olav Lapaire: Advisory Board Roche Diagnostics;

Markus Hodel: Expert meeting Roche Diagnostics.

Ivan Vial, Thilo Burkhardt, Nicole Ochsenbein-Kölbl, Agnes Ditisheim: keine Interessenkonflikte.

Beatrice Mosimann: Invited speaker Thermo Fisher Diagnostics AG and Roche Diagnostics.

Zusammenfassung und Empfehlungen

- **Die Präeklampsie (PE) ist eine der schweren Komplikationen** in der Schwangerschaft mit einer Inzidenz von rund 2% in den europäischen Ländern, einschliesslich der Schweiz, und bis zu 8% in Entwicklungsländern.
- **Eine Risikokalkulation für die Entwicklung** einer PE kann anlässlich des Ersttrimester-Tests mittels dem FMF-Algorithmus vorgenommen werden. Die Risikokalkulation ist dabei signifikant besser zur Erkennung der frühen und schweren Präeklampsie geeignet als für die späte und milde Manifestation. Die Risikokalkulation nach FMF entdeckt 75 bis 82% der Präeklampsien vor der 37. SSW und ist damit der Risikokalkulation nach NICE- oder ACOG-Kriterien überlegen.
- **Die Testperformance des FMF-Algorithmus** ist am höchsten, wenn alle Marker (mütterliche Faktoren + MAP + UTPI + PIGF) in die Berechnung eingehen. Der Einsatz des Uterina-Dopplers im ersten Trimester (UTPI) verbessert die Entdeckungsrate für eine PE um 5 bis 10%, tendenziell insbesondere für die frühe Präeklampsie. Der Beitrag des PAPP-A hierzu ist marginal und wird demnach für die Risikokalkulation nicht mehr berücksichtigt.
- **Die ASS-Prophylaxe** vor der 16. SSW reduziert signifikant die Rate an Präeklampsien vor der 37. SSW. Bei erhöhtem Präeklampsierisiko gemäss Risikokalkulation nach dem FMF-Algorithmus (Risiko > 1:100) soll daher die ASS-Prophylaxe vor der 16. SSW begonnen werden, idealerweise bereits in der 12. SSW, und dann bis zur 36. SSW fortgeführt werden. Nach der 16. SSW kann eine ASS-Prophylaxe in Risikogruppen individuell erwogen werden. Die ASS-Einnahme soll am Abend erfolgen.
- **Die bisherigen Daten zeigen**, dass der Nutzen, aber auch mögliche Risiken der ASS-Prophylaxe dosisabhängig sein können. Nach jetzigem Kenntnisstand ist die Gabe von ASS in der Dosis von 100 bis 150 mg/Tag empfohlen. Zu achten ist hierbei aus praktischen Aspekten einer Langzeitbehandlung auf die Compliance, um den Effekt nicht zu schmälern.
- **Offen bleibt derzeit die Frage nach dem Nutzen für das fetale Outcome** und nach möglichen Nebenwirkungen. Eine ASS-Prophylaxe ist daher nur bei erhöhtem Risiko für Präeklampsie zu befürworten und nicht für alle Schwangeren zu empfehlen.
- **In Niedrigrisiko-Situationen** (junge Multipara mit Einlingschwangerschaft, normalem BMI und unauffälliger geburtshilflicher Anamnese in der gleichen Partnerschaft) ist die Risikokalkulation optional.
- **In Hochrisiko-Situationen** wie bei Antiphospholipid-Syndrom, maternalen Nierenerkrankungen oder Status nach früher Präeklampsie ist primär, also ohne Risikokalkulation, die Behandlung mit ASS indiziert.
- **Weitere Validierungsstudien** mit Berücksichtigung der offenen Fragen sollten abgewartet werden, bevor ein flächendeckendes Präeklampsie-Screening in der Schweiz definitiv in der Schwangerschaftsvorsorge etabliert wird. Zum jetzigen Zeitpunkt scheint es sinnvoll, dieses auf Ärztinnen/Ärzte mit zusätzlicher Zertifizierung und entsprechende Zentren zu begrenzen. Die Teilnahme an einem Kurs mit Zertifizierung wird dringend empfohlen. Die Kurse und Kursinhalte, inklusive des praktischen Trainings für den Doppler der Aa. uterinae, werden von der SGUMGG und der Schwangerschaftskommission definiert. Die Kursanerkennung muss im Vorfeld bei der SGUMGG beantragt werden.

* Evidenzlevel und Empfehlungsgrade der Therapieangaben

Evidenzlevel

- Ia** Evidenz durch die Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen
- Ib** Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung
- Ila** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung
- Ilb** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere quasiexperimentelle Studie
- III** Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien
- IV** Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute

Empfehlungsgrad

- A** Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib).
- B** Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten, klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel Ila, Ilb, III).
- C** Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und/oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV).
- Good-Practice-Punkt**
Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief/die Guideline herausgibt.

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)