

Pränataldiagnostik im fortgeschrittenen mütterlichen Alter

Worauf ist besonders zu achten?

Der Anteil der Mütter ≥ 35 Jahre bei Geburt nimmt stetig zu (1), und es ist bekannt, dass das Hintergrundrisiko für Trisomien wesentlich vom mütterlichen Alter abhängt (2). Mit dem nicht invasiven Pränataltest (NIPT) haben wir in der Schweiz seit 2012 eine äusserst sensitive Screeningmethode auf die häufigsten Chromosomenstörungen zusätzlich zum etablierten Ersttrimestertest (3). Jedoch haben «ältere» schwangere Frauen auch andere erhöhte Risiken, welchen in der Pränataldiagnostik Beachtung geschenkt werden sollte (4).

BARBARA HÜRBIN, GWENDOLIN MANEGOLD-BRAUER



Barbara Hürbin



Gwendolin Manegold-Brauer

Daten vom schweizerischen Bundesamt für Statistik zeigen den Aufwärtstrend des Durchschnittsalters einer Frau bei Geburt. In den Jahren 1970 bis 2021 steigt der Anteil der Schwangeren in der Alterskategorie 30 bis 34 Jahre am meisten, aber auch der Anteil der Frauen ≥ 35 Jahre steigt stetig an – von 11,3% (im Jahr 1970) auf 34,3% (2021). Im Jahr 2021 waren dies in absoluten Zahlen 30738 von insgesamt 89644 Lebendgeburten, bei welchen die Mütter ≥ 35 Jahre alt waren. 2021 war die älteste Mutter in der Schweiz 57 Jahre alt (1, 5) (Abbildung 1).

Die häufigsten Risiken

Patientinnen, welche die Familienplanung aus sehr unterschiedlichen Gründen aufschieben (bis sie älter als 35 Jahre sind), haben grundsätzlich erhöhte Risiken

für Schwangerschaftskomplikationen. Gerade bezüglich der **Chromosomenstörungen** ist dies wissenschaftlich gut untersucht (2). Da das Risiko für Chromosomenstörungen ab 35 steil ansteigt, ist hier der Cut-off für die Definition einer *Advanced-Maternal Age-(AMA)*-Schwangerschaft entstanden. Das Risiko für eine Trisomie 21 liegt für eine 35-jährige Schwangere bei 1:350 zum Zeitpunkt der Geburt, verglichen mit 1:1500 für eine 20-jährige Schwangere (6). In den 1970er Jahren basierte das Screening für Trisomie 21 lediglich auf dem mütterlichen Alter, da in absoluten Zahlen die meisten Kinder und damit auch die meisten Fälle von Trisomie 21 bei jüngeren Frauen auftreten (3, 6). Dies bedeutete, dass relativ viele invasive Tests empfohlen wurden (mit einem eingriffsbedingten Abortrisiko von rund 0,5–1%) bei einer niedrigen Detektionsrate. Bei abnehmender Fertilität mit steigendem Alter spielen die Komplikationen der invasiven Diagnostik eine noch grössere Rolle, sodass bessere Screeningmethoden entwickelt wurden.

Neben dem erhöhten Risiko für Chromosomenstörungen haben ältere Schwangere erhöhte maternale und fetale Risiken, auch aufgrund der höheren Inzidenz von Ko-Morbiditäten. Zu diesen Risiken zählen: **Aborte, Extrauterin graviditäten, Mehrlinge, Plazenta praevia, Gestationsdiabetes, Präeklampsie, intrauterine Wachstumsretardierung, Frühgeburt, Kaiserschnittgeburten** und möglicherweise auch einige kongenitale, nicht chromosomal bedingte **Fehlbildungen** (insbesondere Herzfehler) (4, 7–10).

Mit der heutigen Pränataldiagnostik ist es möglich, auch die Schwangeren mit fortgeschrittenem mütterlichem Alter individuell zu beraten, Risiken zu erkennen und das Outcome positiv zu beeinflussen. Um-

Merkmale

- **Frauen ≥ 35 Jahre haben erhöhte Risiken** für eine verminderte Fertilität und für Schwangerschaftskomplikationen.
- **Der NIPT kann die häufigsten Trisomien mit hoher Sicherheit ausschliessen**, ersetzt aber auch bei den AMA-Schwangerschaften den sorgfältig durchgeführten Ersttrimester-Ultraschall nicht.
- **Die Pränataldiagnostik im 1. Trimenon** hat mit der Evaluation zusätzlicher Marker, einer Risikokalkulation für Präeklampsie sowie einem frühen Screening für fetale Fehlbildungen das Potenzial, Risiken früh zu erkennen bzw. bestimmte letale Fehlbildungen und Chromosomenstörungen früh auszuschliessen.
- **Der Ultraschall im 2. Trimenon** ist das Fundament der Fehlbildungsdiagnostik. Die Messung der Zervix erlaubt eine Evaluation des Frühgeburtsrisikos. Die Untersuchung der Ae. uterinae kann das Risiko für plazentar bedingte Wachstumsrestriktionen abschätzen.
- **Der Ultraschall im 3. Trimenon** ermöglicht eine gute Überwachung des fetalen Wachstums, kann die fetale Entwicklung und potenzielle Befunde, die sich spät entwickeln, detektieren.

gekehrt kann die Pränataldiagnostik Schwangere mit unauffälligen Ergebnissen heute entlasten und das Erlebnis der Schwangerschaft positiv beeinflussen.

Pränataldiagnostik im ersten Trimenon

Frühe fetale Organdiagnostik

Der Ersttrimesterultraschall bietet neben der Messung der Nackentransparenz und dem kombinierten Ersttrimestertest die Gelegenheit, verschiedene schwerwiegende respektive letale Fehlbildungen auszuschliessen, Zwillingsschwangerschaften in der Chorionizität richtig einzuordnen und eine individuelle Einschätzung des Risikos für die Entwicklung einer Präeklampsie durchzuführen.

So hat sich heute, vor allem auch durch die stetige Verbesserung der Ultraschalltechnologie eine frühe Organdiagnostik etabliert. Nach einer aktuellen Metaanalyse von 2017 kann im ersten Trimenon ein grosser Teil (32–60%, je nach Fehlbildung und Risikokollektiv) der Fehlbildungen erfasst werden, wenn anhand eines anatomischen Standardprotokolls gescreent wird (11).

Die aktuelle internationale Leitlinie der ISUOG empfiehlt eine detaillierte Organdiagnostik des Feten im ersten Trimenon und definiert hierzu eine Reihe von Standardschnitten, in denen Anomalien erkannt werden können (12): Beim Herzen sollte auf den Situs, den 4-Kammer-Blick und den 3-Gefäss-Blick geachtet werden. Bei der Einstellung von Schädel und Gehirn sollten eine An-/Exenzephalie und eine Holoprosenzephalie gesehen werden. Im Abdomen können Gastrochisis oder eine Omphalozele detektiert werden. Als Blickdiagnosen sind die Megazystis oder eine Body-Stalk-Anomalie zu nennen. Potenziell können auch im ersten Trimenon bereits Extremitätenfehlbildungen, Zwerchfellhernien, eine Spina bifida aperta und Gesichtspalten gesehen werden (13).

Für die Risikoeinschätzung für Chromosomenstörungen und die Beratung im Hinblick auf eine NIPT bzw. invasive Diagnostik sind weitere sonografische Marker für Aneuploidien hilfreich. Hierzu gehören beispielsweise die Darstellung des Nasenbeins, die

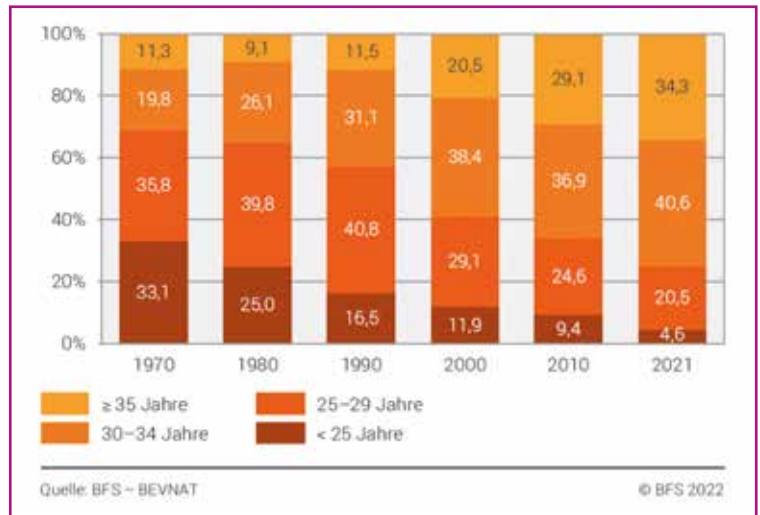


Abbildung 1: Anteil der Lebendgeburten nach dem Alter der Mutter in den letzten 50 Jahren (1970 bis 2021).

Quantifizierung der Trikuspidalregurgitation oder die Beurteilung der Pulsatilität des Ductus venosus. Eine hohe Herzfrequenz über der 99. Perzentile kann ein Hinweis für eine Trisomie 13 sein (6) (Abbildungen 2 bis 5).

Kombiniertes Ersttrimesterscreening und NIPT

Seit 2012 ist der NIPT in der Schweiz verfügbar und seit 2015 sind auch die Kriterien für eine Kostenübernahme der obligatorischen Krankenpflegeversicherung durch das Eidgenössische Departement des Inneren festgelegt (3).

Der NIPT ist ein sehr guter Screeningtest für die häufigsten Trisomien (Trisomie 21, 18 und 13). Er sollte jedoch nur im Kontext der Ultraschallbefunde und der individuellen Risikoberechnung des Ersttrimestertest verwendet werden. Hier spielt die pränatale Beratung und Aufklärung über das Spektrum und die Grenzen sowie die Zuverlässigkeit des NIPT eine wesentliche Rolle. Mit dem NIPT wird die zellfreie DNA im mütterlichen Blut analysiert, der grösste Anteil ist



Abbildung 2: 2D-Sagittalschnitt des fetalen Kopfs im ersten Trimenon: 2a = Normalbefund; 2b = Fetus mit Exenzephalie

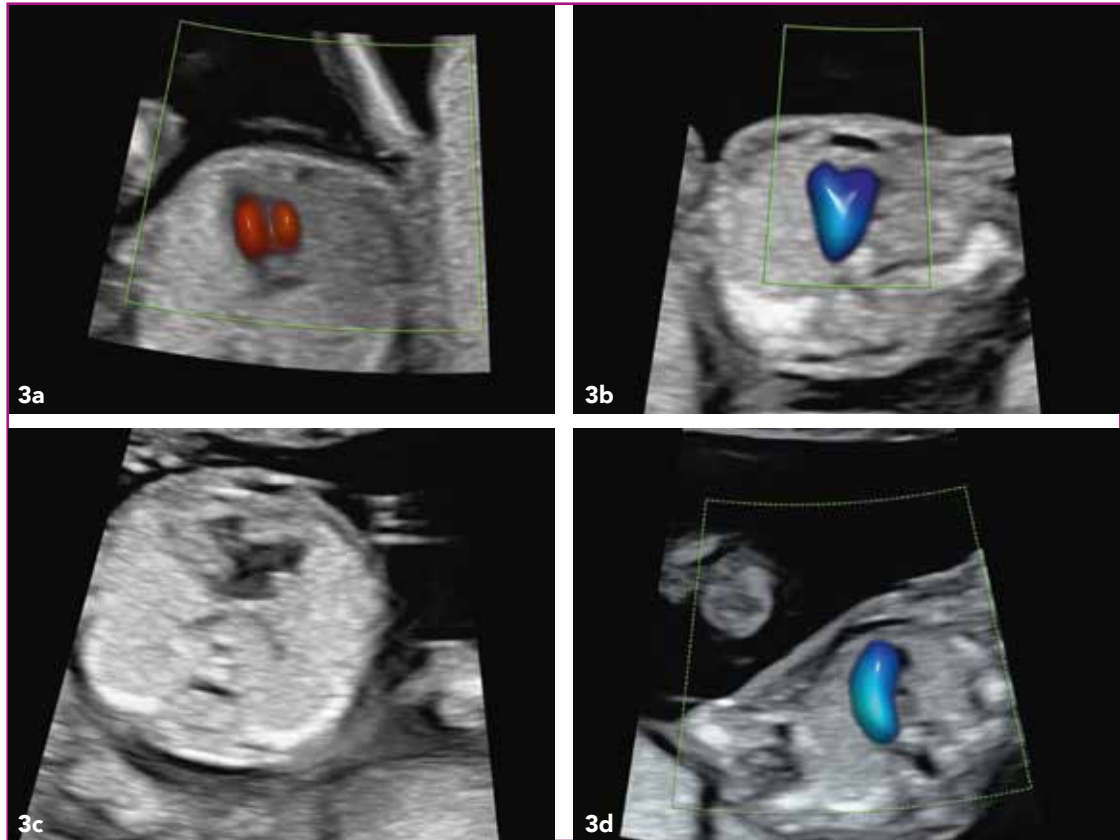


Abbildung 3:

3a und 3b = Standard-Bilddokumentation des fetalen Herzens im ersten Trimenon (Farbdopplersonografie): Normalbefund des fetalen Herzens mit Einstrom in beide Kammern im 4-Kammer-Blick (3a) und Normalbefund des 3-Gefäß-Blicks mit Ausstrom aus beiden Kammern und antegradem Fluss im Ductus arteriosus (3b).

3c = Auffälliger 4-Kammer-Blick im ersten Trimenon mit einer hypoplastischen Kammer (hier: hypoplastisches Linksherzsyndrom)

3d = Auffälliger 3-Gefäß-Blick im ersten Trimenon, in dem sich nur ein grosses Gefäß zeigt (hier: Transposition der grossen Gefäße).

dabei mütterlichen Ursprungs und ein kleiner Teil stammt von Zellen der Plazenta (Trophoblast). Damit der NIPT zuverlässig angewendet werden kann, ist ein minimaler Anteil von 4% an fetaler DNA erforderlich. Eine der Hauptursachen der NIPT-Testversager ist eine zu tiefe fetale Fraktion. Diese variiert in Abhängigkeit vom Gestationsalter, maternalen Gewicht, von der Einnahme niedermolekularen Heparinen, von Autoimmunerkrankungen und von verschiedenen anderen Faktoren (14). Wenn der NIPT kein Ergebnis liefern kann, ist dies insofern auffällig, als dass die Prävalenz von Aneuploidien in dieser Gruppe erhöht ist (15). Hier muss eine weiterführende Diagnostik diskutiert werden. Auch wenn der NIPT für die häufigsten Chromosomenstörungen sehr hohe Sensitivitäten und niedrige Falsch-Positiv-Raten hat, muss ein auffälliges Testergebnis in jedem Fall durch eine invasive Diagnostik bestätigt werden. So variiert der positiv prädiktive Wert, also die Chance, dass ein Kind bei einem auffälligem Testergebnis wirklich betroffen ist, stark in Abhängigkeit von der Prävalenz als auch vom jeweiligen Chromosom, welches auffällig ist. Ursache falsch-positiver Befunde können mater-

nale Kopienzahlvarianten, maternale und plazentare Mosaik, zuvor unerkannte Vanishing Twins, benigne oder auch maligne maternale Tumorerkrankungen sein (16).

Bei spontan konzipierten Einlingsschwangerschaften, unauffälliger Organdiagnostik und unauffälliger Nackentransparenzmessung wird zunächst die Durchführung des kombinierten Ersttrimestertests empfohlen. Bei einem Risiko mit Cut-off von $\geq 1:1000$ kann der Patientin ein NIPT unter Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung angeboten werden. Bei einem Risiko von $\geq 1:10$ ist das Risiko für andere Chromosomenstörungen erhöht, die in der Regel nicht vom NIPT zuverlässig erkannt werden (z. B. Triploidien u. a.). Hier ist das Einholen einer Expertenmeinung (und ggf. primär eine invasive Abklärung) empfohlen (3).

Bei Patientinnen nach assistierter reproduktionsmedizinischer Therapie (ART) und bei Zwillingschwangerschaften, die beide häufiger im AMA-Kollektiv vorkommen, wurde aufgrund der höheren Falsch-Positiv-Rate im ETT eine Sonderregelung gefunden. Hier ist eine Risikokalkulation allein anhand des müt-

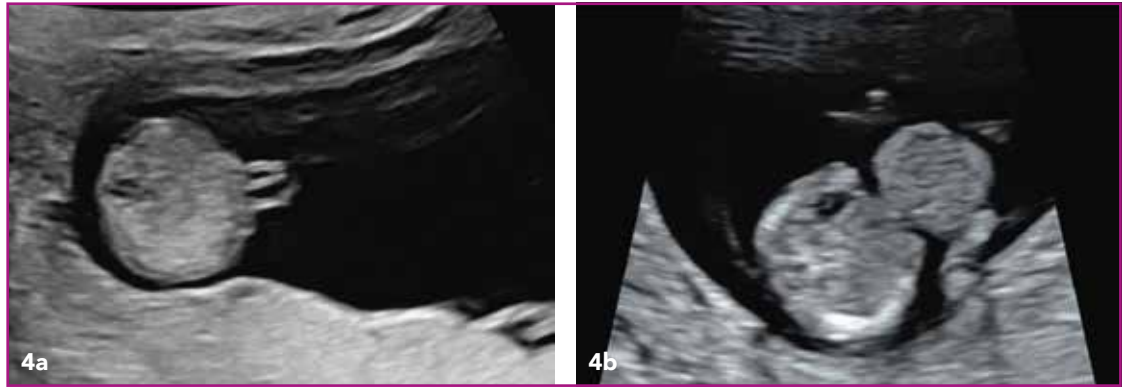


Abbildung 4: Querschnitt durch das fetale Abdomen auf Höhe des Abgangs der Nabelschnur.
4a = intakte Bauchwand
4b = Fetus mit Omphalozele

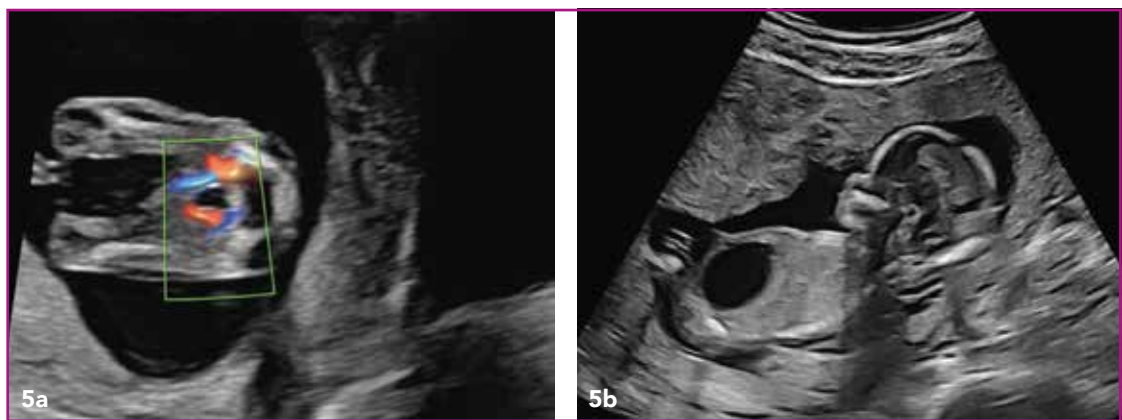


Abbildung 5:
5a = Querschnitt durch den Fetus auf Höhe der Blase, der zwei Nabelschnurarterien neben der normalen Harnblase zeigt.
5b = Fetus mit einer Megazystis

terlichen Alters und der Nackentransparenz (ohne Biochemie) empfohlen. Für die Kostenübernahme gelten die gleichen Cut-offs wie bei spontan konzipierten Einlingsschwangerschaften.

Bei einem Risiko von $\geq 1:380$ am Geburtstermin (1:300 zum Zeitpunkt der Testdurchführung) besteht weiterhin die Leistungspflicht der Krankenkasse für eine invasive Diagnostik und kann damit weiterhin allen AMA-Schwangeren angeboten werden.

Risikokalkulation für Präeklampsie

AMA-Schwangere haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie. Die tägliche Einnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure reduziert das Risiko für die Entwicklung einer frühen Präeklampsie. Auch hier ist es heute möglich, die Risikoeinschätzung nicht allein vom Alter der Mutter abhängig zu machen, sondern eine individualisierte Beratung anzubieten. In den USA wird allen Schwangeren ≥ 35 Jahren mit bereits mindestens einem weiteren moderaten Risikofaktor (Nullipara, BMI > 30 , positive Familienanamnese für Präeklampsie, schwarze ethnische Herkunft, niedriger sozioökonomischer Status, persönliche Anamnese mit niedrigem Ge-

burtsgewicht/SGA, In-vitro-Fertilisation) die tägliche Einnahme von niedrig dosiertem ASS empfohlen (8). Die Anamnese-basierten Detektionsraten sind allerdings niedriger als ein kombinierter Screeningansatz, der die individuelle Anamnese, den Pulsatilitätsindex der Ae. uterinae, den aktuellen maternalen Blutdruck und den Biomarker Placental Growth Factor (PLGF) berücksichtigt (sogenannter FMF-Algorithmus). Diese Risikokalkulation wurde in der ASPRE-Studie geprüft. Es konnte gezeigt werden, dass bei Frauen mit einem erhöhten Risiko die Gabe von ASS im Vergleich zu Placebo die Inzidenz der Präeklampsien < 34 Schwangerschaftswochen um 82% reduziert (17, 18). Schwangeren mit einem Risiko von $> 1:100$, ist deshalb heute eine Prophylaxe mit Aspirin 150 mg/Tag mit Beginn vor der 16. Schwangerschaftswoche empfohlen (18).

Da populationsbasierte Daten für die Schweiz nur in begrenztem Umfang existieren, werden aktuell im Rahmen einer grossen multizentrischen Studie (*Implementing Preeclampsia Screening in Switzerland Study, IPSISS*) die Bedingungen für eine flächendeckende Implementierung in der Schweiz geprüft. Heute schon können Frauen an den meisten grösse-

ren Kliniken in der Schweiz eine solche Risikoberechnung bei sich durchführen lassen.

Pränataldiagnostik im zweiten Trimenon

Genau wie bei den jüngeren Patientinnenkollektiven soll bei den AMA-Schwangeren im zweiten Trimenon ein detailliertes Organscreening erfolgen, welches auch heute noch das Fundament der Fehlbildungsdiagnostik darstellt.

Wegen der erhöhten Risiken bei AMA-Schwangeren in Bezug auf Störungen der Plazentation sollte eine Plazenta praevia ausgeschlossen werden (19). Ebenso ist eine Beurteilung der Zervixlänge aufgrund des höheren Risikos für eine Frühgeburt sinnvoll (20).

Um eine Einschätzung bezüglich einer Wachstumsrestriktion und/oder einer Präeklampsie vorzunehmen, ist eine Beurteilung des Flussmusters und des Pulsatilitätsindex in den Ae. uterinae hilfreich. Bei Patientinnen mit auffälligen Befunden kann dann das fetale Wachstum engmaschiger überwacht werden (21).

Pränataldiagnostik im dritten Trimenon

Ein Routine-Ultraschall im dritten Trimenon mit Überprüfung des fetalen Wachstums und erneuter Organ-diagnostik ist in vielen europäischen Ländern bei allen Schwangeren verpflichtend, aber in der Schweiz nicht Bestandteil der gesetzlichen Mutterschaftsvorsorge und ist deshalb nur bei Risikoschwangeren respektive nach Indikation empfohlen. Auch wird der genaue Zeitpunkt (30–34 SSW versus 34–37 SSW) diskutiert, da die Performance für die Erkennung fetaler Wachstumsrestriktionen besser ist im späten dritten Trimenon, jedoch bestimmte Fehlbildungen (z. B. im ZNS) dann noch später detektiert werden würden (22).

Gerade beim Risikokollektiv der AMA-Frauen sollte ein Dritt-Trimester-Ultraschall erfolgen, um die Wachstumsrestriktionen, Small-for-Gestational-Age-Feten zu detektieren und ggf. Massnahmen (Lungenreifungsinduktion, Oxford-CTG, frühere Geburtseinleitung) zu ergreifen. ■

Barbara Hürbin

E-Mail: barbara.huerbin@usb.ch

PD Dr. med. Gwendolin Manegold-Brauer

E-Mail: gwendolin.manegold-brauer@usb.ch

Abteilung für gynäkologische Sonografie und Pränataldiagnostik
Frauenklinik
Universitätsspital Basel
4031 Basel

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Lebendgeburten nach Alter der Mutter, nach Kantonen und Städten [Internet]. [cited 2023 Feb 14]. Available from: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/bevoelkerung/geburten-todesfaelle/geburten.assetdetail.22804058.html>
2. Sniijders RJ, Nicolaidis KH, et al.: Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999 Mar;13(3):167-170. doi: 10.1046/j.1469-0705.1999.13030167.x. PMID: 10204206.
3. Ochsenein-Kölbl N, Burkhardt T, et al.: Pränatale nicht-invasive Risikoabschätzung fetaler Aneuploidien. Expertenbrief No 52. Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. [Internet]. [cited 2023 Feb 13]. Available from: https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/20180411_52_Praenatale_nicht-invasive_Risikoabschaetzung_fetaler_Aneuploidien_07032018.pdf
4. Haslinger C, Stoiber B, et al.: Postponed pregnancies and risks of very advanced maternal age. *Swiss Med Wkly.* 2016 Aug 6;146:w14330. doi: 10.4414/smw.2016.14330. PMID: 27497045.
5. Grafik, Lebendgeburten nach Alter der Mutter [Internet]. [cited 2023 Feb 14] Available from: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/bevoelkerung/geburten-todesfaelle/geburten.assetdetail.22604087.html>
6. The 11-13 weeks scan, The Fetal Medicine Foundation London [Internet]. [cited 2023 Feb 14]. Available from: <https://fetalmedicine.org/education/the-11-13-weeks-scan>
7. Haslinger C, et al.: Mütterliches Alter über 45 Jahre. *Info@gynäkologie* 2017;4:15-18.
8. Pregnancy at Age 35 Years or Older: ACOG Obstetric Care Consensus No. 11. *Obstet Gynecol.* 2022 Aug 1;140(2):348-366. doi: 10.1097/AOG.0000000000004873. PMID: 35852294.
9. Fretts RC: Management of pregnancy in patients of advanced age. In: *Up To Date, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.* [Internet]. [cited 2023 Feb 13] Available from: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/upToDate>
10. Odibo AO, Nelson D, et al.: Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol.* 2006 Jul;23(5):325-8. doi: 10.1055/s-2006-947164. Epub 2006 Jun 23. PMID: 16799913.
11. Karim JN, Roberts NW, et al.: Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Oct;50(4):429-441. doi: 10.1002/uog.17246. Epub 2017 Sep 7. PMID: 27546497.
12. Bilardo CM, Chaoui R, et al. (Intern Society Ultrasound in Obstetrics & Gynecology): ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11-14-week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Jan;61(1):127-143. doi: 10.1002/uog.26106. PMID: 36594739.
13. Kozłowski P, Burkhardt T, et al.: DEGUM, ÖGUM, SGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures. *Ultraschall Med.* 2019 Apr;40(2):176-193. English, German. doi: 10.1055/a-0631-8898. Epub 2018 Jul 12. PMID: 30001568
14. Hui L, Bianchi DW: Fetal fraction and noninvasive prenatal testing: What clinicians need to know. *Prenat Diagn.* 2020 Jan;40(2):155-163. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31821597. doi: 10.1002/pd.5620.
15. Norton ME, Jacobsson B, et al.: Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1589-1597. doi: 10.1056/NEJMoa1407349. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25830321.
16. Hartwig TS, Ambye L, et al.: Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) – a systematic review. *Prenat Diagn.* 2017 Jun;37(6):527-539. doi: 10.1002/pd.5049. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28382695
17. Rolnik DL, Wright D, et al.: ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Oct;50(4):492-495. doi: 10.1002/uog.18816. Epub 2017 Aug 24. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Dec;50(6):807. PMID: 28741785.
18. Tercanli S, Surbek D, et al.: Risikospezifizierung Präeklampsie im 1. Trimester. Expertenbrief SGGG No 57. 2019; [Internet]. [cited 2023 Feb 14] Available from: https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/57_Risikospezifizierung_Praeeklampsie.pdf
19. Wennberg AL, Opdahl S, et al.: Effect of maternal age on maternal and neonatal outcomes after assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2016 Oct;106(5):1142-1149.e14. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.021. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27399261.
20. Berghella V, Saccone G.: Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Sep 25;9(9):CD007235. doi: 10.1002/14651858.CD007235.pub4. PMID: 31553800; PMCID: PMC6953418.
21. AWMF-Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG.: Intrauterine Wachstumsrestriktion, 2017, [Internet]. [cited 2023 Mar 10] Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-080_S2k_Intrauterine_Wachstumsrestriktion_2017_06-verlaengert.pdf
22. Figueras F, Caradeux J, et al.: Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S790-S802.e1. doi:10.1016/j.ajog.2017.12.003.