

Präeklampsiescreening im ersten Trimenon

Rationale

Präeklampsie (PE) ist eine der Hauptursachen der mütterlichen und perinatalen Morbidität und Mortalität und betrifft etwa 5–8% der Schwangerschaften [1]. Unterschieden wird zwischen einer früh auftretenden –early onset– PE (vor der 34. SSW) und einer spät auftretenden –late onset– PE (nach der 34. SSW). Im Vergleich zur late-onset PE ist eine early-onset PE mit erhöhter Morbidität und Mortalität für das Frühgeborene und die Mutter verbunden [2, 3, 4].

» Zu einem PE-Screening sollte allen Schwangeren geraten werden

Die orale Einnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS 75–150 mg/Tag) ist die einzige effektive Präventionsmethode der early-onset PE, wenn die Einnahme vor der 16. SSW begonnen wird [5]. Mehr als 50 Studien zu dieser Thematik wurden weltweit durchgeführt. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2007 ergab, dass die Gabe von niedrig dosierter ASS bei Risikoschwangerschaften zu einer Reduktion der PE-Rate von etwa 10% führt, wobei in der Mehrzahl der eingeschlossenen Studien die ASS-Gabe zur Vermeidung einer PE erst nach der 16. SSW begonnen wurde [6]. Nach aktueller Datenlage kann die Prävalenz einer early-onset PE durch die Gabe von niedrig dosierter ASS halbiert werden kann, wenn diese vor der 16. SSW oder früher begonnen wird [5, 7, 8]. Eine Therapieeinleitung mit ASS nach der 20. SSW erhöht das Risiko einer Plazentaablösung um den Faktor 2,5 [5]. Die S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie

hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen der DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) empfiehlt eine Gabe von ASS 100 mg/Tag bis zur 34. SSW für die Hochrisikogruppe. Eine generelle ASS-Prophylaxe im Gesamtkollektiv der Schwangeren ist nicht indiziert [9].

Neue Screeningmethode

Mit Hilfe einer neuartigen Bayes-basierenden Methode (Abb. 1), welche die Informationen aus maternaler Anamnese, Pulsatilitätsindizes (PI) der Aa. uterinae, dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP), PAPP-A („pregnancy-associated plasma protein-A“) und PIGF („placental growth factor“) verbindet, kann ein hoher Anteil von Schwangerschaften mit hohem Risiko für eine early-onset PE in der 11. bis 13. SSW identifiziert werden [10, 11]. Es hilft dem betreuenden Frauenarzt, die potenziell Betroffene vor der 16. SSW zu identifizieren und die nötige Beratung für die ASS-Gabe zu ermöglichen. Das Zeitfenster der Durchführung der Risikoberechnung ist ähnlich wie beim Ersttrimesterscreening für Aneuploidien.

Die neue Screeningmethode für eine PE führt zu einer Detektionsrate (DR) einer early-onset PE von über 95% (mit einer Falsch-positiv-Rate, FPR, von 10%). Es ist wichtig zu betonen, dass diese Screeningmethode für die Detektion einer late-onset-PE mit einer Detektionsrate von 54% (FPR 10%) nicht gut geeignet ist. ([12], Tab. 1).

Komponenten des Screenings

Anamnese

Das Risiko für das Auftreten einer early-onset PE steigt mit dem mütterlichen BMI („body mass index“). Es ist höher bei Schwangeren afrikanischer und südasiatischer Herkunft im Vergleich zu kaukasischen Frauen, bei Schwangeren mit chronischer Hypertonie, bei Zustand nach (In-vitro-Fertilisation) oder bei positiver Eigen- und Familienanamnese, Rauchen, präexistentem Diabetes mellitus, systemischen Lupus erythematoses, Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom, bei Zustand nach oder früherer Schwangerschaft mit fetaler Wachstumsretardierung [12].

Tab. 1 Detektionsrate von early-onset und late-onset PE mit Falsch-positiv-Rate (FPR) von 10% [13]

Screeningmethode	FPR (%)	Detektionsrate (%)	
		PE vor 34. SSW	PE vor 42. SSW
Anamnese	10	51	40
A.-uterina-PI	10	75	42
MAP	10	73	54
PAPP-A	10	55	42
PIGF	10	72	40
Anamnese, A.-uterina-PI, MAP, PAPP-A, PIGF	10	96	54

PI Pulsatilitätsindex, MAP mittlerer arterieller Blutdruck, PAPP-A „pregnancy-associated plasma protein A“, PIGF „placental growth factor“.

FMF Untersucher **Cahit Birdir** FMF Untersuchercode **78826**

Die Patientin wurde informiert und gab ihre Einwilligung

Berechnen

Erkrankung	Hintergrundrisiko	Adjustiertes Risiko
Trisomie 21	1: 413	1: 8252
Trisomie 18	1: 1031	<1: 20000
Trisomie 13	1: 3229	<1: 20000
Präeklampsie vor 34 Wochen		1: 4700
Präeklampsie vor 37 Wochen		1: 520
Präeklampsie vor 42 Wochen		1: 26
Fetale Wachstumsretardierung vor 37 Wochen		1: 627

Die Hintergrundrisiken für Chromosomenstörungen basieren auf maternalem Alter (33 Jahre). Das adjustierte Risiko ist das Risiko zum Zeitpunkt des Screenings, berechnet auf der Basis des Hintergrundrisikos, Ultraschallfaktoren (fetale Nackentransparenz, Nasenbein, Trikuspidalfluss, Ductus venosus Doppler, Herzfrequenz) und mütterlicher Serumbiochemie (PAPP-A, freies beta-hCG, PIGF).

Die Risiken für Präeklampsie und fetale Wachstumsretardierung basieren auf mütterlichen demographischen Charakteristika, medizinischer und geburtshilflicher Anamnese, Doppler der Aa. Uterinae, PAPP-A und PIGF.

Abb. 1 ◀ Ein Beispiel der Ergebnistabelle von Astraia®. (Mit freundl. Genehmigung der astraia software GmbH)

Maternaler Blutdruck

Die Messung des maternalen Blutdruckes mit automatisierten, validierten Blutdruckmessgeräten ermöglicht einfache, standardisierte und wiederholte Messungen. Der Auswahl der richtigen Manschettengröße und die richtige Positionierung der Patientin sind sehr wichtig für eine standardisierte und genaue Messung. Die Patientin soll eine Sitzposition mit ungekreuzten Beinen einnehmen. Zwei Messungen sollten an jedem Arm durchgeführt werden [12]. Es wurde nachgewiesen, dass der MAP bei den Patientinnen schon im ersten Trimenon erhöht ist, wenn sie im Verlauf eine early-onset PE entwickeln. Die 24-Stunden-Blutdruckmessung ist hoch sinnvoll bei der Diagnostik einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung, hat aber im Kontext des Screenings keinen Stellenwert.

Dopplerindizes der A. uterina

Als zugrundeliegender Mechanismus für die Entwicklung einer PE wird angenommen, dass die Trophoblastinvasion der mütterlichen Spiralarterien beeinträchtigt ist. Der Doppler-Ultraschall bietet ein nichtinvasives Verfahren für die Beurteilung der uteroplazentaren Zirkulation. Die Erkenntnis, dass die Plazentaperfusion beeinträchtigt ist, wird in einem erhöhten PI (Pulsatilitätsindex) der Aa. uterinae reflektiert. Diese Hypothese lässt

sich mit histologischen Untersuchungen der mütterlichen Spiralarterien belegen [12, 13, 14, 15, 16].

Die alleinige Auswertung der maternalen Anamnese und von biophysikalischen Parametern ist jedoch nicht hoch spezifisch für die Definition der Hochrisikogruppe (▶ **Tab. 1**). Erst das Hinzuziehen weiterer mütterlicher plazentarer Serummarker führt zur sehr hohen Detektionsrate von über 95%.

Biochemische Marker

Mütterliches Serum-PAPP-A und -PIGF, 2 intensiv untersuchte biochemische Marker, haben vielversprechende Ergebnisse in der frühen Prädiktion einer PE gezeigt. Sie sind schon in die klinische Routine beim Screening für Aneuploidien zwischen 11+0 und 13+6. SSW in Kombination mit dem maternalen Alter, freiem β -HCG (humanes Choriongonadotropin) und fetaler Nackentransparenz integriert [17]. PAPP-A und PIGF sind bei Frauen, die später eine PE entwickeln, erniedrigt. Die Messung von Serum PAPP-A und PIGF ist in etwa 30–40 min durch ein vollautomatisches Random-Access-Immunoassay-System möglich (z. B. Kryptor bei BRAHMS® oder DELFIA Xpress® bei PerkinElmer®).

Durchführung des Screenings

Die kostenlose Software, die über die Webseite, <https://courses.fetalmedicine.com/calculator/pe?locale=en> bezogen werden kann, ermöglicht eine schnelle Risikoabschätzung für das Auftreten einer early-onset PE. Die Software basiert auf einem Theorem von Bayes, das die mütterlichen anamnestischen Risikofaktoren mit MoM („multiple of median“)-Werten der biophysikalischen und biochemischen Parameter kombiniert [12].

Für die Messung der Dopplerindizes der Aa. uterinae ist ein „Certificate of Competence“ – Zertifikat für die Messung der Aa. uterinae – nötig. Dieses kann unter <https://fetalmedicine.org/preeclampsia-screening-1> kostenfrei erworben werden. Verwendbare Softwares sind jene, die auch das Ersttrimesterscreening auf Chromosomenanomalien impliziert haben.

Die DGGG empfiehlt, diese neue Screeningmethode für die klinische Routine kritisch zu betrachten [9]. Als Grund wurde die Beeinflussung der Ergebnisse durch regionale Unterschiede angegeben. Die dargestellte Screeningmethode wurde anhand von Kohorten aus dem Vereinigten Königreich erarbeitet, wobei die Apriori-Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer PE möglicherweise im Vergleich zu Deutschland differiert [18]. Die mütterlichen Risikofaktoren für PE könnten

in Deutschland im Vergleich zu den anderen europäischen Ländern variieren.

Diese Fragestellung wurde von Park et al. [19]. geprüft und dabei ergab sich, dass sich in der australischen Bevölkerung keine erkennbaren Unterschiede im Vergleich zur Kohorte im Vereinigten Königreich ergaben. Eine Untersuchung in Spanien [18] führte zu ähnlichen Ergebnissen. Eine große prospektive Studie ist in Deutschland noch nicht durchgeführt worden.

Die o. g. Screeningmethode ist für eine late-onset PE schlechter geeignet. Neue Studien jedoch, die ihren Fokus auf ein Drittrimesterscreening für eine PE ab der 30. SSW legen, zeigen vielversprechende Ergebnisse. Statt PAPP-A beinhaltet der Algorithmus die „soluble fms-like tyrosine kinase-1“ (sFlt-1) und PlGF aus dem mütterlichen Blut [20].

Therapeutische Konsequenz

Bisherige Untersuchungen ergaben, dass schwangere Frauen mit anamnestisch hohem PE-Risiko von einer früh begonnene ASS-Einnahme profitieren [8]. Die Früherkennung und prophylaktische Behandlung der Hochrisikogruppe auf dem Boden des beschriebenen Screenings mit niedrig dosiertem Aspirin ist aktuell der Gegenstand einer laufenden randomisierten multizentrischen europäischen Studie [22]. Ihre Ergebnisse sind abzuwarten, bevor ein standardisiertes Präventionsprogramm eingeleitet werden kann. So ist es derzeit Expertenmeinung und individuelle Entscheidung, ab welchem Cut-off in der Risikokalkulation ASS zu empfehlen ist.

Das Zugrundelegen eines Cut-offs von 1:128 führt nach Hochrechnungen dazu, dass 93,4% der potenziell Betroffenen therapiert werden [11].

Fazit für die Praxis

- Ein effektives Screening für eine early-onset PE kann im ersten Trimenon mit einer DR von über 95% und einer FPR von 10% erreicht werden.
- Ziel moderner Schwangerenbetreuung ist es, eine Reihe an Schwangerschaftskomplikationen frühzeitig zu erkennen, was von Prof. Dr. K. Nicolai-

Gynäkologe 2015 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00129-014-3518-6
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

C. Birdir · B. Aktas · R. Kimmig · A. Köninger

Präeklampsiescreening im ersten Trimenon

Zusammenfassung

Ein hoher Anteil von Schwangerschaften mit erhöhtem Risiko für eine early-onset Präeklampsie kann in der 11.–13. SSW identifiziert werden, wenn Informationen aus mäterner Anamnese, Pulsatilitätsindizes (PI) der Aa. uterinae, mittlerem arteriellen Blutdruck (MAP), Serum-PAPP-A („pregnancy-associated plasma protein-A“) und -PlGF („placental growth factor“) mithilfe einer neuartigen Bayes-basierten Methode analysiert werden. Es hilft dem betreuenden Frauenarzt, die potenziell Betroffene vor der 16. SSW zu identifizieren und die nötige Beratung für eine medikamentöse Prophylaxe zu ermöglichen. Nach aktueller Datenlage kann die Prävalenz einer early-onset Präeklampsie durch

die Gabe von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure halbiert werden, wenn die Gabe vor der 16. SSW oder früher begonnen wird. Ein effektives Screening für eine early-onset Präeklampsie kann im ersten Trimenon mit einer Detektionsrate von über 95% und einer Falsch-positiv-Rate von 10% erreicht werden. Ziel moderner Schwangerenbetreuung ist es, möglichst viele Schwangerschaftskomplikationen frühzeitig zu erkennen.

Schlüsselwörter

Schwangerschaftskomplikationen · Acetylsalicylsäure · Risikoabschätzung · Prävention

Preeclampsia screening in the first trimester

Abstract

A high proportion of pregnant women with an increased risk of early onset preeclampsia can be identified in the 11th–13th weeks of pregnancy by analyzing the information from the maternal medical history, the pulsatility index (PI) of the uterine arteries, mean arterial blood pressure (MAP), serum pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and serum placental growth factor (PGF). This information allows the gynecologist to identify potentially affected women before the 16th week of pregnancy and to carry out the necessary counseling of patients for medicinal prophylaxis. The currently available data show that the prevalence of early onset pre-

eclampsia can be halved if prophylactic therapy with acetylsalicylic acid is started before the 16th week of pregnancy. An effective screening for early onset preeclampsia can be achieved in the first trimester with a detection rate of over 95% and a false positive rate of 10%. The aim of modern pregnancy supervision is the early recognition of as many complications of pregnancy as possible.

Keywords

Complications, pregnancy · Acetylsalicylic acid · Risk estimation · Prevention

des als „turning the pyramid of care“ bezeichnet wurde [21].

- Zur individuellen Risikoberechnung für eine PE eignet sich deshalb eine zwischen der 11. und 13 SSW durchgeführte Risikokalkulation, bestehend aus Anamnese sowie biophysikalischen und biochemischen Parametern.
- Schwangere, die möglicherweise von einer prophylaktischen medikamentösen Intervention profitieren würden, können somit identifiziert und die Plazentafunktion nachweislich verbessert werden [12].
- Nachteil ist, dass die Bestimmung der biochemischen Parameter kostenintensiv ist und das Screening derzeit nur als Selbstzahlerleistung angeboten werden kann (etwa 64 €; [23]). Das Screening für PE sollte dennoch allen Schwangeren angeraten werden.
- Würde man ASS allein aufgrund einer Risikoanamnese prophylaktisch verordnen, würden statistisch nur 51% der später Erkrankenden therapiert werden. Umgekehrt wurde bisher in keiner prospektiven, randomisierten Studie nachgewiesen, dass jede Schwangere mit positiver Eigenanamnese in einer Folgeschwangerschaft von ASS profitiert, sodass man auch einer definierten Risikogruppe das Screening nicht vorenthalten sollte.

- Bei einem niedrigen kalkulierten Erkrankungsrisiko besteht keine Rationale für die prophylaktische Gabe von ASS.

Korrespondenzadresse



Dr. C. Birdir
 Universitätsfrauenklinik Essen,
 Universität Duisburg-Essen
 Hufelandstr. 55, 45147 Essen
 cahit.birdir@uk-essen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Birdir, B. Aktas, R. Kimmig und A. Königer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics (2002) ACOG practice bulletin: diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 99:159–167
- James JL, Whitley GS, Cartwright JE (2010) Pre-eclampsia: fitting together the placenta, immune and cardiovascular pieces. *J Pathol* 221(4):363–378
- Raymond D, Peterson E (2011) A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 66(8):497–506
- Akolekar R, Syngelaki A, Sarris R et al (2011) Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 31:66–74
- Bujold E, Roberge S, Lacasse Y et al (2010) Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 116(2 Pt 1):402–414
- Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA (2007) Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 369(9575):1791–1798
- Roberge S, Villa P, Nicolaides K et al (2012) Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 31(3):141–146
- Roberge S, Giguère Y, Villa P et al (2012) Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 29(7):551–556
- http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-01.pdf
- Wright D, Akolekar R, Syngelaki A et al (2012) A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* 32:171–178
- Akolekar R, Syngelaki A, Poon L et al (2013) Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 33(1):8–15
- Poon LC, Nicolaides KH (2014) Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* 2014:297397. doi:10.1155/2014/297397 (Epub 2014 Jul 17)
- Olofsson P, Laurini RN, Marsal K (1993) A high uterine artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 49(3):161–168
- Papageorgiou AT, Yu CKH, Cicero S et al (2002) Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 12(2):78–88
- Martin AM, Bindra R, Curcio P et al (2001) Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18(6):583–586
- Plasencia W, Maiz N, Bonino S et al (2007) Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 30(5):742–749
- Wright D, Syngelaki A, Bradbury I et al (2014) First-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 by ultrasound and biochemical testing. *Fetal Diagn Ther* 35(2):118–126
- Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F et al (2013) Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol* 208(3):203.e1–203.e10. doi:10.1016/j.ajog.2012.12.016 (Epub 2012 Dec 12)
- Park FJ, Leung CH, Poon LC et al (2013) Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 53(6):532–539. doi:10.1111/ajo.12126 (Epub 2013 Aug 6)
- Lai J, Garcia-Tizon Larroca S, Peeva G et al (2014) Competing risks model in screening for preeclampsia by serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 30–33 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther* 35(4):240–248. doi:10.1159/000359968 (Epub 2014 May 17)
- Nicolaides KH (2011) Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther* 29(3):183–196
- <https://fetalmedicine.org/aspre-1>
- <http://www.labor-enders.de/prae.html>