

Expertenbrief No 57

Kommission Qualitätssicherung

Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Risikospezifizierung Präeklampsie im 1. Trimester

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

<u>Einleitung</u>	Evidenzlevel
<p>Die Präeklampsie (PE) gilt als eine der Hauptursachen der mütterlichen und perinatalen Morbidität und Mortalität. Maternale Komplikationen kommen in zahlreichen Organsystemen vor und können in Kombination mit kardiovaskulärer, cerebraler, hämatologischer oder pulmonaler Beteiligung bis zum Leber- und Nierenversagen führen. Hinzukommen die Langzeitfolgen von kardiovaskulären Erkrankungen. Frauen mit einer PE in der Vorgeschichte haben ein 4-fach höheres Risiko für eine spätere Hypertonie und ein 2-fach höheres Risiko für eine ischämische Herzerkrankung, einen Schlaganfall oder Thromboembolien. Dieses Risiko scheint insbesondere erhöht, wenn die Präeklampsie vor der 34. SSW auftritt. Die Eklampsie und insbesondere frühe Präeklampsie (vor 34 SSW) gelten auch als ursächlich für ca. 25% aller neonatalen Todesfälle und ca. 15% aller Wachstumsretardierungen. Die kindlichen Erkrankungen insbesondere infolge der Mangelversorgung sind die bekannten Folgen der Frühgeburtlichkeit und intrauterinen Wachstumsretardierung. Die Inzidenz der Präeklampsie variiert weltweit zwischen ca. 2-8%. In der Schweiz liegt die Inzidenz der Präeklampsie bei $\leq 2\%$, d.h. pro Jahr sind ca. 1800-1900 Fälle zu erwarten. Die Inzidenz der frühen Präeklampsie (< 34SSW) ist mit 0.5-0.8% deutlich niedriger. Im Hinblick auf die relativ hohen und schweren mütterlichen und fetalen Erkrankungsrisiken sind Bemühungen zur Prognoseeinschätzung und Prävention der PE erstrebenswert. In den letzten Jahren steht die Frage der Früherkennung der Präeklampsie zunehmend im Vordergrund. Das Ziel hierbei ist nicht nur die Etablierung von Screening-Strategien sondern deren Prävention, die mit der Verfügbarkeit einer frühen Aspirinprophylaxe in definierten Risikogruppen neue Behandlungsoptionen der frühen PE eröffnet.</p>	Ila, I Ib I Ib
<u>Methoden zur Risikoerkennung</u>	
<p><u>Anamnestische Risikofaktoren:</u> Hierzu zählen folgende mütterlichen Faktoren (MF): St. n. Präeklampsie, Chronische Hypertonie, Chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Systemischer Lupus erythematoses (SLE), Antiphospholipid-Syndrom(APS), St. n. In-vitro-Fertilisation, maternales Alter (≥ 40 Jahre), Präeklampsie in der Familie (Mutter, Schwester), Mehrlingsschwangerschaften, Primigravidität, Adipositas (BMI > 30). Testperformance: Bei einer Falsch positiv Rate von 10 % liegen die Detektionsraten für eine Präeklampsie <34 SSW bei 58%, <37 SSW bei 40-50% und bei ≥ 37 SSW bei 33-38% . Zusammenfassend zeigt sich, dass mit den anamnestischen Risikofaktoren allein nur ca. 40% der gesamten PE-Fälle und ca. 50 % aller PE vor 37 SSW bei einer falsch- positiv-Rate (FPR) von 10% vorhersagen lassen.</p>	I Ib
<p><u>Kombinierte Risikokalkulation nach FMF (Fetal Medicine Foundation):</u> Neuere Studien mit dem Ziel der Etablierung von Algorithmen zur Risikospezifizierung basieren auf den o.g. anamnestischen maternalen Daten (Hintergrundrisiko), mittlerem mütterlichem 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 Risikokalkulationen entwickelt. Die FMF London differenziert zwischen einer frühen PE <34 SSW (early-onset PE) und einer späten PE ≥ 37SSW (late-onset PE).</p>	I Ib
<p>Durchführung der Risikokalkulation: Die Verwendung dieses Algorithmus mit 11-14 SSW setzt eine Qualitätssicherung voraus. Dazu gehören die folgenden Voraussetzungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Theoretische-fachliche Kenntnisse</i> der Risikokalkulation und der therapeutischen Konsequenzen (z.B. ab welchem Risiko wird eine Aspirinprophylaxe empfohlen) - <i>Blutdruckmessung:</i> Verwendung von zertifizierten, automatisierten Blutdruckmessgeräten mit regelmäßiger Kalibrierung und standardisierte Blutdruckmessung - <i>Uterinadoppler:</i> Dopplersonographie der Aa.uterinae mit 11-14 SSW im Rahmen der Ersttrimester-Ultraschalluntersuchung, welche im Hinblick auf die Korrektheit der Messpräzision und auch aus Sicherheitsgründen eine ausreichende Erfahrung erfordert (Nachweis eines anerkannten Kurses mit Zertifizierung). - PIGF: Die Laborbestimmung kann zeitgleich mit dem Ersttrimestertest erfolgen. 	

<p>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 ASPRE - Studie für eine Bewertung hierzu nicht aus. Denkbar ist, dass die Reduktion einer IUGR dosisabhängig ist.</p> <p>Die Anzahl von Studien zur Aspirinprophylaxe nach 16 SSW ist vergleichsweise klein, sodass eine abschliessende Beurteilung z.Zt. nicht möglich ist. Bisherige Ergebnisse deuten auf eine moderate Reduktion der schweren PE.</p> <p>Neben dem optimalen Zeitpunkt der ASS-Prophylaxe stellt sich die Frage nach der effektiven Dosis und möglichen unerwünschten Nebenwirkungen. Die ASS-Prophylaxe erfolgte in verschiedenen Studien in einer Dosis von 50-150mg/Tag. Die Metanalysen zeigen, dass eine ASS-Dosis von ≥ 100mg/Tag verabreicht vor 16 SSW die PE - Rate vor 37 SSW signifikant reduziert. Somit ist die Empfehlung, bei erhöhtem Risiko für Präeklampsie ASS 100-150 mg täglich zu verabreichen, idealerweise zwischen 12 – 36 SSW.</p> <p>Die Frage nach Nebenwirkungen einer ASS –Prophylaxe ist nicht abschliessend beurteilbar, da sich z.B. zu mütterlichen und kindlichen Risiken wie auch von gastrointestinalen-Blutungen oder anderen Komplikationen in diesen Studien keine oder unzureichende Angaben finden. In den letzten Studien konnte keine signifikante Erhöhung der Nebenwirkungen gezeigt werden. Jedoch deuten die Ergebnisse daraufhin, dass das Risiko von Nebenwirkungen wie vorzeitige Plazentalösung oder antepartales Blutungsrisiko dosisabhängig sein könnten, wobei eine frühe Gabe von ASS 100 mg/Tag vor 16 SSW weniger risikoreich scheint als der Beginn der Prophylaxe nach 16 SSW.</p> <p><u>Aufklärung der schwangeren Frau</u></p> <p>Grundsätzlich ist die schwangere Frau vor der Durchführung der Risikokalkulation über das Krankheitsbild der Präeklampsie und dessen Folgen für Mutter und Kind zu informieren und generell über die Methode aufzuklären. Zudem muss Sie über mögliche Konsequenzen des Testergebnisses (z.B. Empfehlung zur Aspirinprophylaxe im Falle eines erhöhten Risikos) aufgeklärt werden. Dabei sollte besonderes beachtet werden, dass es nicht zu einer unnötigen Beunruhigung der schwangeren Frau kommt.</p> <p><u>Kosten der Risikokalkulation</u></p> <p>Die Doppleruntersuchung der Uterinarterien kann bei der nötigen Erfahrung praktisch 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-US vergütet, nicht aber eine zusätzliche Dopplersonographie der Uterinarterien.</p> <p><u>Zusammenfassung und Empfehlungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Präeklampsie ist eine der schweren Komplikationen in der Schwangerschaft mit einer Inzidenz von rund 2% in den europäischen Ländern und der Schweiz und bis 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 geeignet zur Erkennung der frühen und schweren Präeklampsie als für die späte und milde Manifestation. Der Risikokalkulation nach dem FMF entdeckt 75-82% der Präeklampsien vor 37 SSW und ist damit der Risikokalkulation nach NICE- oder ACOG-Kriterien überlegen • Die Testperformance des FMF Algorithmus ist am Höchsten, wenn alle Marker (MF + MAP + UTPI + PIGF) in die Berechnung eingehen. Der Einsatz des Uterina-Dopplers im ersten Trimester (UTPI) verbessert die Entdeckungsrate für eine PE um ca. 5-10%, tendenziell insbesondere für die frühe Präeklampsie. Der Beitrag des PAPP-A hierzu ist marginal und wird demnach für die Riskokalkulation nicht mehr berücksichtigt. • Die Aspirinprophylaxe vor 16 SSW reduziert signifikant die Rate an Präeklampsien vor 37 SSW. Bei erhöhtem Präeklampsierisiko gemäss Risikokalkulation nach dem FMF Algorithmus (Risiko > 1:100) soll daher die ASS Prophylaxe vor 16 SSW begonnen werden, idealerweise bereits in der 12. SSW, und bis zur 36. SSW fortgeführt werden. Nach 16 SSW kann eine ASS-Prophylaxe in Risikogruppen individuell erwogen werden. Die Aspirineinnahme soll am Abend erfolgen. • Die bisherigen Daten zeigen, dass der Nutzen, aber auch die mögliche Risiken der ASS-Prophylaxe dosisabhängig sein können. Nach jetzigem Kenntnisstand ist die Gabe von ASS 100-150mg/Tag empfohlen. Zu achten ist hierbei aus praktischen Aspekten einer Langzeitbehandlung auf die Compliance, um den Effekt nicht zu schmälern. 	<p>IIb</p> <p>IIb</p>
--	-----------------------

<ul style="list-style-type: none"> • Offen bleibt z.Zt. die Frage des Nutzens 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 Niedrigrisikosituationen (junge Multipara mit Einlingsschwangerschaft, normalem BMI und unauffälliger geburtshilflicher Anamnese in der gleichen Partnerschaft) ist die Risikokalkulation optional. In Hochrisikosituationen wie z.B. Antiphospholipid-Antikörpersyndrom, maternalen Nierenerkrankungen oder St.n. früher Präeklampsie ist primär, d. h ohne Risikokalkulation die Behandlung mit ASS indiziert. • Weitere Validierungstudien 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 entsprechender 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. 	
---	--

Datum: 10.2.2019

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Ia Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	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)
Ib Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	
IIa Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	B Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
IIb Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	
III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	C Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertengruppen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)
IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	Good Practice Punkt Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt

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

Referenzen: 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: no conflict of interest

Tilo Burkhardt: no conflict of interest

Nicole Ochsenbein-Kölbl: no conflict of interest

Agnes Ditisheim: no conflict of interest

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

Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG erarbeitet Guidelines und Expertenbriefe mit der größtmöglichen Sorgfalt - dennoch kann die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben.

Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.