

Hochrisikofaktor für maternale und perinatale Mortalität und Morbidität

Präeklampsie – ein Update

Trotz wissenschaftlicher Fortschritte bleibt die Präeklampsie eine der Hauptursachen der maternalen und perinatalen Mortalität und Morbidität. Neben Hypertonie und Proteinurie finden sich unterschiedliche klinische Symptome mit Multiorganbeteiligung. Während eine gestörte plazentare Einnistung mit der frühen Form assoziiert ist, findet sich bei der späten Form eine vorbestehende endotheliale Dysfunktion. Aufgrund der multifaktoriellen Pathogenese sind präventive Massnahmen schwierig umzusetzen.

Malgré les projets scientifiques, la prééclampsie reste l'une des causes principales de morbidité et mortalité maternelles et périnatales. A côté de l'hypertonie et protéinurie divers symptômes cliniques avec atteinte multi-organique sont présents. La forme précoce est associée à une placentation, la forme tardive à une dysfonction endothéliale préexistante. Vu la pathogenèse multifactorielle des mesures préventives sont difficilement réalisables.

Die Inzidenz der Präeklampsie (PE) liegt bei 2-8% und tritt vorzugsweise in der 2. Schwangerschaftshälfte auf (1). Die Daten weisen darauf hin, dass die Rate an schweren Präeklampsien in den letzten Jahren angestiegen ist (2). In die Pathogenese der Erkrankung sind extrinsische und intrinsische Faktoren involviert. Die abnorme plazentare Einnistung im Falle der frühen Form (early onset disease) wird als extrinsischer Faktor angesehen, wogegen die mikrovillöse Verdichtung mit Verringerung der villösen Porengrösse und konsekutivem Anstieg des oxidativen Stresses als intrinsischer Faktor angesehen wird (3) und zur späten Form der PE (late onset disease) führt. Die ätiologischen Faktoren, welche zu einer Präeklampsie beitragen, vermischen sich mit dem maternalen und fetalen genetischen Hintergrund, sowie diversen Umweltfaktoren (4). Multiple maternale Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie, wie positive Familienanamnese, Nulliparität, Eizellspende, Adipositas und Diabetes mellitus sind bei der Betreuung zu berücksichtigen. Daneben spielt die systemische Inflammation eine wichtige Rolle in der Entwicklung dieses Syndroms, was durch eine grosse Anzahl an Studien belegt ist. Diese konnten eine Aktivierung der Thrombozyten, der neutrophilen Granulozyten mit Ausbildung von neutrophilen extrazellulären Fallen (*Neutrophil Extracellular Traps* - NETs) (5), sowie eine Komplement-Aktivierung zeigen. Die frühzeitige Erkennung einer Präeklampsie und wenn möglich Prävention, ist ein zentrales Element der Behandlung. Das *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) empfiehlt, dass Frauen mit einem hohen Risiko für eine Präeklampsie vor der 13. Schwangerschaftswoche (SSW) identifiziert werden sollten und ihnen niedrig dosiertes Aspirin bis zur 36. SSW verschrieben werden sollte. Tabelle 1 fasst die Risikofaktoren einer Präeklampsie zusammen. Das Hoch-



Dr. med.
Hanna Hürter
Basel



Dr. med.
Gabriela Amstad
Basel

risiko-Kollektiv umfasst u.a. Schwangere mit einer vorbestehenden arteriellen Hypertonie, insulinpflichtigem Diabetes mellitus, Nierenerkrankung und Status nach früher Präeklampsie in der Anamnese.

Über die vergangenen Jahre hat sich das Behandlungs-Konzept einer Präeklampsie nicht signifikant verändert. Generell können drei verschiedene Eckpfeiler in der Behandlung unterschieden werden: Prävention einer Präeklampsie, frühzeitige Erkennung und adäquate Behandlung.

Prädiktion

Beim Management einer Präeklampsie stehen die frühestmögliche Erkennung der Erkrankung sowie die der Klinik zeitlich angepasste Geburt im Vordergrund, um mütterliche und kindliche Morbidität und Mortalität zu verringern.

In den letzten Jahren zeigten zahlreiche Publikationen vielversprechende Resultate auf dem Gebiet der angiogenen Biomarker, der pro-angiogenen Faktoren (*Vascular Endothelial Growth Factor* - VEGF und *Placental Growth Factor* - PlGF), sowie der anti-angiogenen Faktoren (*soluble Endoglin* - sEng und *soluble fms-like tyrosine kinase-1* [sFlt-1]). Eine Erhöhung von sFlt-1, respektive eine Erniedrigung der pro-angiogenen Faktoren geht dem klinischen Auftreten einer Präeklampsie mehrere Wochen voraus. Weiter kann mittels Ultraschall der Widerstand in den uterinen Arterien gemessen werden. Ein erhöhter Widerstand reflektiert den ungenügenden Umbau der Spiralarterien durch Trophoblast-Zellen. Als alleiniger Parameter ist der Doppler der Aa. uterinae jedoch ein ungenügendes Screening- Instrument (6).

Prävention

Frauen mit einem erhöhten Risiko für eine Präeklampsie, zum Beispiel aufgrund einer vorbestehenden arteriellen Hypertonie, sollten idealerweise präkonzeptionell beraten und bei vorbestehenden Erkrankungen therapeutisch gut eingestellt werden, damit das Risiko einer Präeklampsie minimiert werden kann. Bei erhöhtem Risiko sollte niedrig dosiertes Aspirin um die 12. Schwangerschaftswoche verschrieben werden (7). Die Wirksamkeit von Aspirin in der Prävention einer Präeklampsie ist dosis-abhängig. In diversen Studien konnte eine signifikante Risikoreduktion für die Entwicklung einer Präeklampsie mit einer Dosierung von ASS zwischen 75–150 mg erzielt werden (8). Die optimale Dosis sollte jedoch durch weitere Studien ermittelt werden.

Weiter sollte bei Calcium-armer Ernährung eine Calcium Supplementation ($\geq 1\text{g}/\text{Tag}$) erwogen werden, welche das Risiko einer Präeklampsie signifikant reduziert (9).

Ersttrimester-Screening auf PE

Neu publizierte Studien evaluierten eine Kombination von klinischen und Laborparametern, wie der mittlere mütterliche Blutdruckwert (MAP), der mittlere Pulsatilitätsindex in den *Aa. uterinae* (UTPI) sowie das PAPP-A (*Pregnancy-Associated Plasma Protein A*) und das pro-angiogene Protein PIGF (*Placental Growth Factor*) (10). Mit Hilfe von Algorithmen, welche von der *Fetal Medicine Foundation* (FMF) London sowie *Fetal Medicine Barcelona* entwickelt wurden, kann damit das individuelle Risiko für eine PE unter Berücksichtigung der maternalen anamnestischen Daten ermittelt werden. Ein wichtiger Faktor ist die Qualitätssicherung der Doppler-Untersuchung, sowie der Einsatz von zertifizierten Blutdruckmessgeräten, welche einer regelmässigen Kalibrierung bedürfen. Mit der Kombination von anamnestischen Risikofaktoren, des MAP, UTPI und des PIGF können Detektionsraten für eine frühe PE von bis zu 87.4 bzw. 95.8% bei einer falsch positiven Rate von 5 bzw. 10 % erreicht werden. Für die späten Formen werden Detektionsraten von 37.6 bzw. 52.9% erreicht (bei einer falsch positiven Rate von 5 bzw. 10 %) (11).

Verlaufskontrollen

Schwangere Frauen mit einem erhöhten Risiko für eine PE sollten regelmässig klinisch evaluiert werden, um eine Proteinurie und eine Blutdruck-Erhöhung ausschliessen zu können. Es sollte auf klinische Zeichen wie Ödeme (mit rascher Gewichtszunahme $>1\text{kg}/\text{Woche}$), Kopfschmerzen, Oberbauchschmerzen und Visusstörungen, aber auch auf erhöhte Leberwerte und eine Thrombozytopenie geachtet werden. Sonographisch sollte das fetale Wachstum und die Perfusion mittels Doppler beurteilt werden.

Behandlung

Im Falle einer schweren Präeklampsie sollte die Schwangere hospitalisiert und durch ein interdisziplinäres Team der Geburtshilfe, Anästhesie, Neonatologie und ggf. weiterer Disziplinen betreut werden.

| TAB. 1 Risikofaktoren für eine Präeklampsie bei der pränatalen Vorstellung nach den Leitlinien der Präeklampsie-Gemeinschaft (PRECOG) | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Unangepasste relative Risiken (95% CI) |
| Nulliparität | 2.91(1.28-6.61) |
| Multipara Frauen Präeklampsie in irgendeiner vorausgehenden Schwangerschaft 10 Jahre oder mehr seit dem letzten Neugeborenen | 7.19 (5.85-8.83) Erhöht* |
| Alter 40 Jahre oder älter Nullipara Frauen Multipara Frauen Body-Mass-Index von $\geq 35\text{ kg}/\text{m}^2$ oder höher Familienanamnese mit Präeklampsie (Mutter oder Schwester) Diastolischer Blutdruck von $\geq 80\text{ mm Hg}$ bei der Erstvorstellung Proteinurie in der Routinekontrolle ($\geq +$ auf Teststreifen, mehr als einmal oder quantifiziert als $\geq 300\text{ mg}/24\text{h}$) Mehrere Schwangerschaften | 1.68(1.23-2.29) 1.96(1.34-2.87) 1.55(1.28-1.88) 2.90(1.70-4.93) Erhöht* Erhöht* 2.93(2.04-4.21) |
| Grundlegende medizinische Erkrankungen Bekannter Bluthochdruck Bekannte Nierenerkrankung Bekanntes Diabetes Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern | Erhöht* Erhöht* 3.56(2.54-4.99) 9.72(4.34-21.75) |

*Erhöhtes Risiko für Präeklampsie, aber um wie viel ist nicht bekannt ; Tabelle erstellt nach Ref. 1

den. Primäres Ziel ist die Stabilisierung der Mutter. Abhängig vom Gestationsalter und der Klinik muss nach Stabilisierung das weitere Management festgelegt werden. Pharmakologische Massnahmen beinhalten neben einer Lungenreifungsinduktion bei Frühgeburtlichkeit, die antihypertensive Therapie sowie die Magnesiumgabe intravenös als Krampfprophylaxe bei schwerer Präeklampsie.

Postpartales Management:

Postpartal sollte die Patientin engmaschig überwacht werden. Hierbei spielen die Blutdruckeinstellung, die laborchemischen Befunde und die Normalisierung der Klinik eine zentrale Rolle. Ein wichtiger Punkt in der Nachsorge ist die Langzeitprognose: Eine Präeklampsie verdoppelt das Risiko ischämischer Kardiopathien, zerebrovaskulärer Insulte und Thromboembolien in den folgenden 5-15 Jahren nach einer Schwangerschaft. Aus diesem Grund ist eine lebenslange Überwachung im Hinblick auf kardiovaskuläre Risikofaktoren von grosser Bedeutung.

Dr. med. Hanna Hürter, hanna@usb.ch
 Dr. med. Gabriela Amstad, Prof. Dr. med. Olav Lapaire
 Universitätsspital Basel, Frauenklinik, Spitalstrasse 21, 4031 Basel

Take-Home Message

- ◆ Frauen mit einem hohen Risiko für eine Präeklampsie sollten vor der 13. Schwangerschaftswoche (SSW) identifiziert werden und ihnen sollte niedrig dosiertes Aspirin bis zur 36. SSW verschrieben werden.
- ◆ Eine Erhöhung von sFlt-1, respektive eine Erniedrigung der pro-angiogenen Faktoren geht dem klinischen Auftreten einer Präeklampsie mehrere Wochen voraus.
- ◆ Mit Hilfe von Algorithmen kann damit das individuelle Risiko für eine PE unter Berücksichtigung der maternalen anamnestischen Daten im ersten Trimenon ermittelt werden.
- ◆ Im Falle einer schweren Präeklampsie sollte die Schwangere hospitalisiert und durch ein interdisziplinäres Team der Geburtshilfe, Anästhesie, Neonatologie und ggf. weiterer Disziplinen betreut werden.
- ◆ Eine Präeklampsie verdoppelt das Risiko ischämischer Kardiopathien, zerebrovaskulärer Insulte und Thromboembolien in den folgenden 5-15 Jahren nach einer Schwangerschaft.

Messages à retenir

- ◆ Il serait important d'identifier les femmes enceintes à haut risque de développer une prééclampsie (PE) avant la 13^{me} semaines de grossesse (SA). Ces femmes devraient profiter d'une thérapie préventive par Aspirine à petite dose jusqu'à la 36^{me} SA.
- ◆ Une élévation du taux de sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, un inhibiteur) et un abaissement du taux des facteurs favorisant l'angiogenèse (comme le PIGF – facteur de croissance endothéliale d'origine placentaire) précèdent de plusieurs semaines l'apparition clinique d'une PE.
- ◆ Désormais, il est possible dès le premier trimestre, de calculer à l'aide d'algorithmes qui incluent des données anamnestiques maternelles le risque individuel pour le développement d'une PE.
- ◆ En cas de PE sévère, la parturiente devrait être hospitalisée et prise en charge par une équipe pluridisciplinaire d'obstétriciens, d'anesthésistes, de néonatalogues - et d'autres selon besoin.
- ◆ Une PE double de risque pour la femme de développer, dans les 5 à 15 ans après la grossesse, des cardiopathies ischémiques, des AVC (accidents vasculaires cérébraux) ou des thrombo-embolies.

Literatur:

1. Steegers EA et al. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631–644
2. Ananth CV et al. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980–2010: age-period-cohort analysis. *BMJ*. 2013;347:f6564
3. Redman CW et al. IFPA Senior Award Lecture: making sense of pre-eclampsia – two placental causes of preeclampsia? *Placenta*. 2014;35 Suppl:S20–S25
4. Wu M et al. Development of Late-Onset Preeclampsia in Association with Road Densities as a Proxy for Traffic-Related Air Pollution. *Fetal Diagn Ther*. 2016;39(1):21-7
5. Giaglis S et al. Neutrophil migration into the placenta: Good, bad or deadly? *Cell Adh Migr*. 2016 Mar 3;10(1-2):208-25
6. Crossen JS. Use of uterine artery Doppler sonography to predict pre-eclampsia. A systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008;178(6):701-11
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. In: NICE CG 107. Manchester, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg107>
8. Atallah A et al. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs* 2017;77(17):1819-31
9. Hofmeyr GJ et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6: CD001059
10. O’Gorman N et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation . *AJOG* 2016; 214:103. e1-12
11. Akolekar R et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33: 8-15