



<p><u>Testperformance verschiedener Risikokalkulationsmethoden:</u> Mit der kombinierten Risikokalkulation werden Erkennungsraten für eine frühe Präeklampsie von bis zu 87.4 bzw. 95,8% erreicht bei einer Rate falsch-positiver Ergebnisse (FPR) von 5 % bzw. 10 %, wenn neben den anamnestischen Risikofaktoren (MF), der MAP, UTPI und das 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 et al auf. Bei einer US- Population von 1068 auswertbaren Fällen zeigte der FMF –Algorithmus eine Entdeckungsrate von 85% für eine PE vor 34 SSW, 64 % vor 37 SSW und nur 14 % nach 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 FPR nicht empfohlen. Die Risikokalkulation mit dem Doppler der Aa. uterinae (UTPI) in Kombination mit den anderen Risikofaktoren MF, MAP und PLGF zeigt bei einer FPR von 10% Detektionsraten von 75-87% für eine PE vor 34 SSW und 69-73 % vor der 37 SSW. Dieser Effekt scheint grösser für eine PE vor 32 SSW. Zusammenfassend zeigt sich, dass 75% aller PE bei einer FPR von 10% vor der 37 SSW entdeckt werden gegenüber 47% Detektionsrate nach 37 SSW. Die Hinzunahme von PAPP-A zeigt in dem FMF-Algorithmus keinen weiteren substantiellen Nutzen. <b>Empfohlen wird daher die Risikospezifizierung unter Verwendung folgender Parameter in Kombination: Anamnestischen Risikofaktoren (MF), MAP, UTPI und PLGF</b></p>	IIb
<p><u>Vergleich der Risikokalkulation nach FMF mit NICE–Kriterien und ACOG-Kriterien</u> In der Vergangenheit wurde das Präeklampsie-Risiko von Schwangeren aufgrund demographischer und medizinischer Parameter bewertet. Das <u>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</u> unterscheidet zwischen Faktoren mit hohem und moderatem Risiko: Als <i>hohe Risikofaktoren</i> gelten: Hypertensive Erkrankung in einer früheren SS, chronische Nierenerkrankung, Autoimmunerkrankungen wie SLE oder APS, Diabetes mellitus und die chronische Hypertonie. <i>Moderate Risikofaktoren</i> sind: Primigravida oder Intervall zur letzten Schwangerschaft &gt; 10 Jahre, maternales Alter über 40, BMI &gt;35, positive Familienanamnese für PE, und 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 PE-Prophylaxe mit niedrigdosiertem Aspirin empfohlen. Das <u>American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)</u> definiert als Risikofaktoren: Nullipara, Mütterliches Alter &gt;40 Jahre, BMI &gt;35, St. n. Präeklampsie, St. n. In-vitro-Fertilisation, chronische Nierenerkrankung, Autoimmunerkrankungen wie SLE oder APS, Diabetes mellitus und chronische Hypertonie und Mehrlingsschwangerschaften.</p>	IIb
<p><u>Testperformance der Methoden im Vergleich:</u> In der bislang einzigen Multicenterstudie mit 8775 Fällen mit Vergleich des FMF London –Algorithmus unter Verwendung des MAP, UTPI und PIGF mit den NICE und ACOG Empfehlungen zeigt sich, dass mit der FMF– Risikokalkulation die Entdeckungsrate einer Präeklampsie für eine FPR von 10% vor 32 SSW bei 100%, vor 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 FPR von 10,2%. Bei Anwendung der ACOG Empfehlungen lagen die Detektionsraten vor 32 SSW bei 94%, vor 37SSW bei 90% und bei 89% nach 37 SSW bei einer exorbitant hohen FPR von 64.2%. <b>Zusammenfassend ist damit der FMF-Algorithmus den NICE- und ACOG- Kriterien überlegen.</b></p>	IIb
<p><u>Konsequenzen der Risikokalkulation</u> Bei erhöhtem Risiko (d.h. <b>Risiko für Präeklampsie vor 37. SSW &gt; 1:100</b>) ist eine <b>Prophylaxe mit niedrigdosiertem Aspirin</b> zu empfehlen (siehe folgender Abschnitt). Zudem soll eine <b>dem Risiko angepasste Schwangerschaftsbetreuung</b> erfolgen. Dies kann bei sehr hohem Risiko beispielsweise die Empfehlung engmaschigerer Kontrollen und/ oder Selbstblutdruckmessungen zuhause zur Frühentdeckung einer sich entwickelnden Präeklampsie bedeuten. Umgekehrt kann ein tiefes Präeklampsierisiko die Patientin entlasten und zu weniger Kontrollen führen. <b>Aspirinprophylaxe zur Prävention einer Präeklampsie</b> Nach einer Reihe von kontroversen Ergebnissen konnte in den neueren Studien gezeigt werden, dass eine niedrig dosierte Gabe von Acetylsalicylsäure (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 ≥ 37 SSW. In der grössten randomisierten prospektiven Multicenter-Studie (<b>ASPRES - Studie</b>) an 1776 Frauen, welche gemäss Risikokalkulation nach FMF ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie hatten, konnte gezeigt werden, dass die prophylaktische ASS-Gabe von 150mg/Tag vor 16. SSW die Inzidenz einer Präeklampsie &lt;34 SSW um 82 % und &lt;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 Metanalyse von 16 prospektiven Studien mit 18907 Fällen auf und zeigte eine Reduktion der PE vor 37 SSW von 70%.</p>	Ia

<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 <math>\geq 100</math>mg/Tag verabreicht vor 16 SSW die PE - Rate vor 37 SSW signifikant reduziert. Somit ist die <b>Empfehlung, bei erhöhtem Risiko für Präeklampsie ASS 100-150 mg täglich zu verabreichen, idealerweise zwischen 12 – 36 SSW.</b></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><b><u>Aufklärung der schwangeren Frau</u></b></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><b><u>Kosten der Risikokalkulation</u></b></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><b><u>Zusammenfassung und Empfehlungen</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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</li> <li>• 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.</li> <li>• Die Aspirinprophylaxe vor 16 SSW reduziert signifikant die Rate an Präeklampsien vor 37 SSW. Bei erhöhtem Präeklampsierisiko gemäss Risikokalkulation nach dem FMF Algorithmus (Risiko &gt; 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.</li> <li>• 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.</li> </ul>	<p>IIb</p> <p>IIb</p>
--	-----------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>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.</b></li> <li>• <b>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.</b></li> <li>• <b>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.</b></li> </ul>	
---	--

Datum: 10.2.2019

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
<b>Ia</b> Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	<b>A</b> 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>Ib</b> Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	
<b>IIa</b> Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	<b>B</b> Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
<b>IIb</b> Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	
<b>III</b> Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	<b>C</b> 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)
<b>IV</b> Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	<b>Good Practice Punkt</b> 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.*