

## Expertenbrief No 80 (ersetzt No 57)

### Kommission Qualitätssicherung

Präsident: Prof. Dr. Daniel Surbek

## Ersttrimester-Screening auf Präeklampsie

Autoren: B. Mosimann, D. Surbek, O. Lapaire, Y. Vial, M. Hodel, T. Burkhardt, N. Ochsenbein-Kölble, O. Pecheux, L. Schäffer, S. Tercanli

Nationale und internationale Daten belegen, dass bei allen Schwangerschaften ein Screening auf Präeklampsie erfolgen sollte und dass das kombinierte Ersttrimester-Screening die höchste Nachweisrate aufweist. Zwar bleibt das Screening anhand anamnestischer Risikofaktoren weiterhin eine Option, doch liegt der Schwerpunkt des aktualisierten Expertenbriefs eindeutig auf dem kombinierten Screening und dem Vorgehen bei Risikoschwangerschaften.

Evidenz-  
level

### Einleitung

Präeklampsie (PE) ist eine Hauptursache für maternale und perinatale Morbidität und Mortalität [1–4]. Die PE-Inzidenz schwankt weltweit zwischen 2 und 8%, in der Schweiz entwickeln 2–3% der Frauen eine PE nach der klassischen Definition (Hypertonie und Proteinurie). Bei Anwendung der erweiterten neuen Definition gemäss ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) ergibt sich eine um ca. 20% höhere Inzidenz [5–7]. Etwa 1% aller Schwangerschaften erfordern aufgrund von PE eine Entbindung vor 37 0/7 Schwangerschaftswochen (SSW); solche Fälle werden als «preterm PE» (pPE) klassifiziert. Nachdem zahlreiche Studien widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich des Nutzens von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) erbrachten, wiesen Bujold et al. 2010 in einer Meta-Analyse nach, dass niedrig dosierte ASS hinsichtlich der pPE-Prävention wirksam ist, wenn die Verabreichung vor 16 SSW beginnt [8,9]. Später zeigte eine weitere Meta-Analyse, dass auch die Dosierung eine Rolle spielt und nur Dosen von 100–150 mg ASS mit Beginn vor 16 SSW bei Hochrisikoschwangerschaften die pPE-Inzidenz signifikant reduzieren [10]. Ein bestehendes pPE-Risiko muss daher bereits in der Frühschwangerschaft erkannt werden, um eine wirksame Prophylaxe mit niedrig dosierter ASS zu ermöglichen.

### Methoden zur Erkennung eines erhöhten PE-Risikos

#### Risikobewertung anhand anamnestischer Risikofaktoren

Generell beeinflussen anamnestische Faktoren das PE-Risiko. Das British National Institute for Health and Care Excellence (NICE) empfiehlt die Verschreibung von niedrig dosierter ASS, wenn ein hoher oder mindestens zwei moderate Risikofaktoren (RF) für PE festgestellt werden. Chronische Hypertonie, chronische Nierenerkrankung, systemischer Lupus erythematoses (SLE), Antiphospholipidsyndrom (APS), vorbestehender Diabetes mellitus und anamnestisch bekannte hypertensive Schwangerschaftserkrankung gelten als hohe RF, während Primigravität, Alter der Mutter >40 Jahre, BMI bei Erstkonsultation >35 kg/m<sup>2</sup>, Mehrlingsschwangerschaften, familienanamnestisch bekannte PE und ein Intervall zur letzten Schwangerschaft von >10 Jahren als moderate RF eingestuft werden. Das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) empfiehlt eine ganz ähnliche Risikobewertung [11,12]. Bei einer derartigen Risikobewertung liegt die Detektionsrate (DR) einer Präeklampsie vor 37 SSW (preterm PE, pPE) bei rund 40%, mit einer Screen-Positiv-Rate (SPR) von 10% [13].

IIb  
IIa

#### Risikobewertung mit kombiniertem Ersttrimester-Screening

Die Fetal Medicine Foundation (FMF) London hat einen kombinierten Ersttrimester-Screening-Algorithmus für PE entwickelt, der anamnestische RF mit dem mittleren maternalen Blutdruck (MAP), dem mittleren Pulsatilitätsindex in den uterinen Arterien (UTPI) und dem Biomarker Plazenta-Wachstumsfaktor (PIGF) kombiniert [14,15]. Nach internationalen und Schweizer Daten liegt die DR von pPE bei Verwendung dieses Algorithmus bei etwa 75% (mit einer Falschpositiv-Rate [FPR] von 10%) [16–20]. Laut der ASPRE-Studie reduzieren 150 mg ASS bei Behandlungsbeginn vor 16 SSW das pPE-Risiko von Frauen, die im kombinierten Screening positiv resultierten, um 62% [21]. Bei einer guten Compliance von >90% beträgt die

Risikoreduktion sogar 75% [22]. Für eine PE, die eine Entbindung vor 34 oder 32 SSW erfordert, liegt die Detektionsrate über, für eine PE am Termin unter der Detektionsrate für eine pPE, wobei jedoch niedrig dosierte ASS das Risiko einer PE am Termin nicht senkt [10,16,17,21].

Durchführung der Risikokalkulation: Die Verwendung dieses Algorithmus mit 11–14 SSW setzt eine Qualitätssicherung voraus. Dazu gehören die folgenden Voraussetzungen:

- Theoretische Kenntnisse der Risikokalkulation: Abschluss eines anerkannten Kurses der SGUMGG oder des Online-Kurses der FMF London.
- MAP: Verwendung von zertifizierten, automatisierten Blutdruckmessgeräten mit regelmässiger Kalibrierung und standardisierte Blutdruckmessung.
- UTPI: Dopplersonografie der Aa. uterinae mit 11–14 SSW im Rahmen der Ersttrimester-Ultraschalluntersuchung, wobei hinreichende Erfahrung im Hinblick auf die Messgenauigkeit sowie die strikte Einhaltung der Empfehlungen für standardisierte Messungen gefordert sind.
- PIGF: Die Laborbestimmung sollte nicht vor 11 0/7 SSW erfolgen, idealerweise erst zeitgleich mit dem Ersttrimester-Ultraschall. Ein zu früh bestimmter Wert kann sich ungünstig auf die Testperformance des Algorithmus auswirken.

Niedriges Risiko im kombinierten Screening trotz anamnestischer RF:

Eine Subanalyse der ASPRE-Studie zeigte, dass im Falle eines negativen Ergebnisses im kombinierten Screening selbst bei Vorliegen anamnestischer RF auf niedrig dosierte ASS verzichtet werden kann [23]. Eine Ausnahme bildet das APS, bei dem in allen Fällen vom positiven Schwangerschaftstest bis zur Geburt niedrig dosierte ASS verschrieben werden sollte, in der Regel in Kombination mit niedermolekularem Heparin [24].

lb

ASS-Prophylaxe

Die Wirksamkeit der ASS-Prophylaxe zur PE-Prävention ist mittlerweile sehr gut belegt, sofern eine Dosis von 100–150 mg angewendet wird und die Behandlung vor 16 0/7 SSW beginnt. Darüber hinaus sollte die niedrig dosierte ASS aus chronobiologischen Gründen zur Nacht verschrieben werden. Es stellt sich die Frage, ab welchem Schwellenwert eine Schwangerschaft als gefährdet einzustufen ist. Die meisten Studien zeigen, dass bei einer Falsch-positiv-Rate (FPR) von 10% der Schwellenwert für eine PE vor 37 SSW bei etwa 1:65 liegt [16,17]. Dagegen wurde in der ASPRE-Studie ein Schwellenwert von >1:100 für die Einstufung als Risikoschwangerschaft definiert [21]. Die Screening-Performance hängt unter anderem vom Hintergrundrisiko der Bevölkerung ab [17,25]. Daten des Universitätsspitals Bern sowie noch unveröffentlichte Daten aus dem Register der IPSISS-Studie (Implementing Preeclampsia Screening In Switzerland Study) zeigen, dass das Hintergrundrisiko der Bevölkerung hierzulande mit dem des von der FMF London untersuchten Kollektivs vergleichbar ist und somit ein Schwellenwert von >1:70 in einer FPR von ca. 10% resultiert [19,20]. Im Hochrisiko-Kollektiv zeigte niedrig dosierte ASS keine erhöhte Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen; das Risiko einer vorzeitigen Plazentalösung war sogar reduziert. Ungeklärt ist jedoch nach wie vor, ob niedrig dosierte ASS beim Niedrigrisiko-Kollektiv unbedenklich ist. Dementsprechend sollte niedrig dosierte ASS nur Frauen mit erhöhtem Risiko einer PE vor 37 SSW empfohlen werden. Wir empfehlen, niedrig dosierte ASS anzubieten, wenn das Risiko über 1:100 liegt. Diese Empfehlung ist möglicherweise zu überarbeiten, wenn mehr Daten aus der Schweiz vorliegen.

la

Aufklärung der schwangeren Frau

Grundsätzlich ist die schwangere Frau im ersten Trimester über das Krankheitsbild der Präeklampsie und dessen Folgen für Mutter und Kind zu informieren sowie über die Möglichkeiten der Vorhersage und Prävention, einschliesslich der Screening-Methoden (Risikokalkulation). Zudem muss sie über mögliche Konsequenzen des Testergebnisses (z. B. Empfehlung zur Prophylaxe mit niedrig dosierter ASS im Falle eines erhöhten Risikos) aufgeklärt werden. Dabei ist insbesondere darauf zu achten, dass es nicht zu einer unnötigen Beunruhigung der schwangeren Frau kommt.

### Zusammenfassung und Empfehlungen

- Die Präeklampsie ist eine schwere Komplikation in der Schwangerschaft mit hoher Langzeitmorbidity für Mutter und Kind. Ihre Inzidenz liegt in der Schweiz bei etwa 2–3%.
- Die Vorhersage und Prävention einer frühen Präeklampsie ist heute in den meisten Fällen möglich. Daher sollte allen schwangeren Frauen ein PE-Screening (und im Falle eines erhöhten Risikos eine Prävention mit niedrig dosierter ASS) angeboten werden.
- Die effizienteste Methode der Vorhersage (Screening) ist der von der FMF London entwickelte kombinierte Ersttrimester-Screening-Algorithmus für PE. Mit einem solchen Screening lassen sich 75% aller Schwangeren mit erhöhtem Präeklampsierisiko erkennen, bei denen wiederum in etwa zwei Drittel der Fälle eine PE vor 37 SSW (preterm PE) mit niedrig dosierter ASS verhindert werden kann. Eine andere Möglichkeit besteht darin, gemäss NICE oder ACOG anamnestische Risikofaktoren zu erfassen; hierbei ist die Erkennungsrate eines erhöhten PE-Risikos jedoch erheblich niedriger.
- Der kombinierte Ersttrimester-Screeningtest auf PE kann anlässlich der Ersttrimester-Ultraschalluntersuchung anhand des FMF-Algorithmus durchgeführt werden. Die Risikokalkulation ist dabei signifikant besser geeignet zur Erkennung der frühen und schweren Präeklampsie als für die späte und milde Manifestation.
- Die Testperformance des FMF-Algorithmus ist am höchsten, wenn alle Marker (anamnestische Risikofaktoren + MAP + UTPI + PIGF) in die Berechnung eingehen.
- Die ASS-Prophylaxe vor 16 SSW reduziert signifikant die Rate an Präeklampsien vor 37 SSW (pPE). Bei einem Präeklampsierisiko über 1:100 gemäss FMF-Algorithmus soll daher die ASS-Prophylaxe vor 16 SSW – idealerweise bereits in der 12. SSW – begonnen und bis zur 36. SSW fortgeführt werden.
- Einschlägige Daten deuten darauf hin, dass der Nutzen, aber auch die potenziellen Risiken der Prophylaxe mit niedrig dosierter ASS dosisabhängig sein können. Nach derzeitigem Kenntnisstand wird empfohlen, 100–150 mg/Tag zur Nacht zu verschreiben. Dosen unter 100 mg/Tag sind höchstwahrscheinlich ineffektiv. Zu achten ist hierbei auf eine gute Compliance (Tabletteneinnahme >90%), die für einen hinreichenden prophylaktischen Effekt entscheidend ist.
- Offen bleibt z. Zt. die Frage nach möglichen Nebenwirkungen von niedrig dosierter ASS. Eine Prophylaxe mit niedrig dosierter ASS ist daher nur bei erhöhtem pPE-Risiko und nicht für alle Schwangeren zu empfehlen. Wenn das kombinierte Screening negativ resultiert, kann auf ASS selbst bei Vorliegen anamnestischer RF verzichtet werden; die einzige Ausnahme bildet das Vorliegen eines APS.
- Für ein kombiniertes Ersttrimester-Screening auf Präeklampsie mit hoher Vorhersagequalität ist darauf zu achten, dass die Empfehlungen für standardisierte Messungen des Algorithmus (Blutdruck, UTPI) streng eingehalten werden. Um diese Anforderungen zu erfüllen, muss die entsprechende Kompetenz in einem Kurs der SGUMGG oder über die FMF London erworben werden.
- Die Deckung der Mehrkosten des kombinierten Ersttrimester-PE-Screenings durch die Krankenkasse wird derzeit evaluiert.

Datum: 15.6.2023

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>B</b> Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierte klinische Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
<b>IIa</b> Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	<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>IIb</b> Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Good Practice Punkt</b> Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt
<b>III</b> Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	
<b>IV</b> Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	

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

## Referenzen: Bei den Autoren

### Deklaration von Interessenkonflikten

S. Tercanli, M. Hodel, O. Lapaire: Expertenboard «Präeklampsie und Biomarker» Roche Diagnostics Schweiz  
 D. Surbek: Expertenboard und Vortragshonorare ROCHE (zugunsten des Forschungsfonds der Abteilung)

*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 Anwendenden zu berücksichtigen.*