

Bedeutung der Einleitung einer wirksamen Prophylaxe

Präeklampsie – Risiko früh erkennen

Angesichts der Häufigkeit und der substantiell erhöhten Morbidität für die Mutter und ihr Kind wäre eine zuverlässige Vorhersage einer Präeklampsie wünschenswert. Aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse zur Entstehung der Präeklampsie haben angiogene Serumfaktoren als Präeklampsiemarker aufgewertet. Neue Algorithmen zur Risikoevaluation einer späteren Präeklampsie ermöglichen endlich eine zuverlässige Identifikation von Schwangeren, welche später eine Präeklampsie entwickeln. Diesen gefährdeten Schwangeren kann im 1. Trimenon eine effiziente Präeklampsieprophylaxe mittels Aspirin oder im späten 2. und 3. Trimenon engmaschige Kontrollen zur Planung des optimalen Geburtszeitpunktes angeboten werden.



En raison de la fréquence élevée et de la morbidité maternelle et néonatale associées, il serait souhaitable de pouvoir prévoir la survenue d'une prééclampsie. Les connaissances scientifiques actuelles concernant le développement de cette pathologie ont mis en évidence l'importance croissante du rôle des facteurs de l'angiogenèse comme marqueurs prédictifs de la prééclampsie. De nouveaux algorithmes rendent maintenant possible d'identifier les patientes à haut risque et de les traiter de manière prophylactique avec de l'aspirine faiblement dosée.

Der Zusammenhang zwischen Krampfanfällen und Schwangerschaft ist seit dem Altertum bekannt. Die ersten Fällen von Schwangerschafts-assoziierten Konvulsionen wurden bereits von Hippokrates (460 v. Chr. bis 370 v. Chr.) beschrieben. Der Begriff «Eklampsie», aus dem Altgriechischen ἐκλάμπειν (eklámpein) in der Bedeutung «hervorschiessend» verbildlicht das «aus heiterem Himmel» plötzlich drohende Übel. So eindrücklich das klinische Bild und die damit zusammenhängende Tragik für die Patientinnen und deren Familie ist, so enigmatisch war lange Zeit der zugrunde liegende Pathomechanismus. Die Theorie einer «Schwangerschaftstoxikose» – wie auch noch heute im Volksmund die Präeklampsie oft als «Schwangerschaftsvergiftung» bezeichnet wird – hatte sich über Jahrhunderte gehalten. Der englische Arzt John C.W. Lever entdeckte 1843, dass «im Harn Eklamptischer oft Eiweiss enthalten» sei. Auch der Zusammenhang zwischen Hypertonie und diesem bin anhin rätselhaften Krankheitsbild wurde erkannt. Als Therapie und Krampfprophylaxe wurden bis ins vorletzte Jahrhundert Aderlasse mit dem Ziel der Blutdrucksenkung propagiert. Der deutsche Pathologe Rudolf Virchow wies bereits 1856 Leberveränderungen bei schweren Präeklampsiefällen nach und bezeichnete hepatische Veränderung als ursächlich für die Entstehung dieses Krankheitsbildes. Es brauchte zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten, um die «Giftheorie» als wichtige Ursache für die Entwicklung einer Präeklampsie zu widerlegen.



PDDr. med. Marc Baumann
Bern

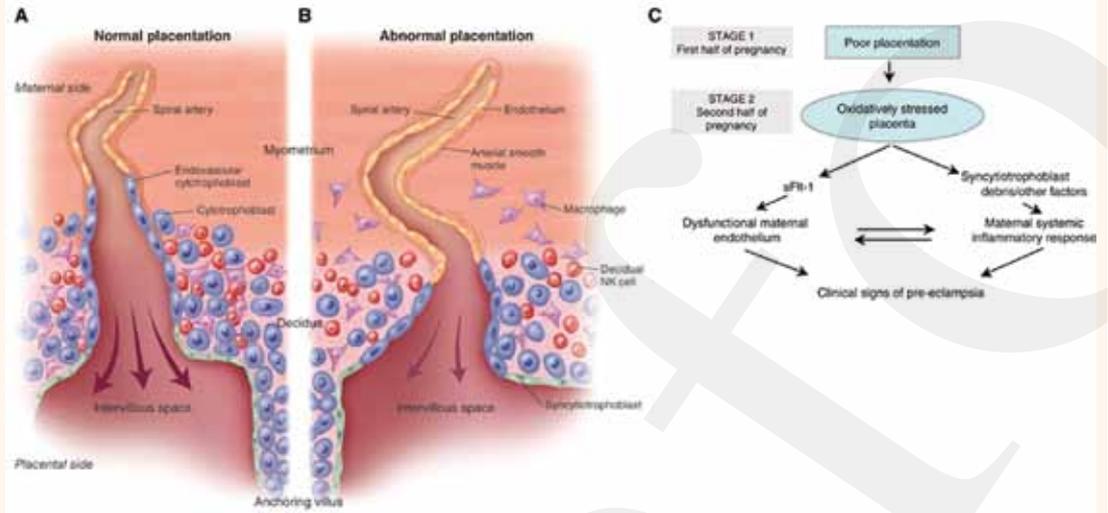
Heute wissen wir, dass eine gestörte Plazentation als ein Hauptpathomechanismus für die Präeklampsie gilt. Normalerweise differenziert sich der Trophoblast im Rahmen der Plazentation zum villösen Trophoblasten, welcher durch Verschmelzung den multinukleären Syncytiotrophoblast bildet und massgeblich für den materno-fetalen Austausch verantwortlich ist, oder aber zum extravillösen Trophoblasten, welcher in die mütterliche Decidua einwandert und die Spiralarterien in grosslumige Gefässe umwandelt (Abb. 1A, (1)). Dies ermöglicht eine gesteigerte Perfusion des intervillösen Raumes bei relativ niedrigem Perfusionsdruck. Bei der Präeklampsie findet diese Trophoblasteinwanderung nicht oder nur teilweise statt, was wiederum zur Folge hat, dass Spiralarterien ungenügend transformiert werden (Abb. 1B). Um trotz enggestellter maternaler Spiralarterien ein ausreichendes Angebot an Nährstoffen und Sauerstoff sicherzustellen, reagiert das maternale hämodynamische System mit einer sogenannten Bedarfshypertonie. Professores Redman und Sargent haben das 2-Stufen-Modell in der Pathogenese der Präeklampsie vorgeschlagen (Abb. 1C): die erste Phase entspricht der oben beschriebenen gestörten Plazentation. In der Folge kommt es zu Hypoxie und oxidativem Stress, was wiederum das maternale endotheliale System sowie den Syncytiotrophoblast veranlasst, inflammatorische und antiangiogene Faktoren zu sezernieren. Dies führt schliesslich zur endothelialen Dysfunktion und dem klinischen Vollbild einer Präeklampsie.

Früherkennung des Präeklampsie-Risikos

Weltweit sind rund 2–9% aller Schwangerschaften von einer Präeklampsie betroffen (2). Der Hauptteil betrifft die Entwicklungsländer. Aber auch in einem Land wie der Schweiz ist die Anzahl betroffener Schwangerschaften relativ hoch. In eigenen Studien fanden wir eine Inzidenz von 2.31%; extrapoliert auf die gesamte Schweiz entspricht dies rund 1900 Schwangerschaften (2). Angesichts der Häufigkeit und der substantiell erhöhten Morbidität für die Mutter und ihr Kind wäre eine zuverlässige Vorhersage einer Präeklampsie wünschenswert. Für einen Screeningtest sind verschiedene Faktoren ausschlaggebend: Der Test sollte einfach und billig sein, gute Performance aufweisen, von der Patientin und dem Pflege/Arzt-Team akzeptiert sein, und prophylaktische Massnahmen sollten existieren. Bis vor kurzem waren nicht alle obengenannte Punkte erfüllt. So gab es bisher keine effiziente prophyl-

ABB. 1 In der normalen Schwangerschaft wandern die extravillösen Trophoblastzellen in die mütterlichen Spiralarterien ein und verursachen weitgestellte Gefäße

Dadurch wird eine optimale Perfusion des intervillösen Raumes ermöglicht (A). Bei der Präeklampsie kommt es aufgrund einer verminderten Trophoblastinvasion zu einer inadäquaten Transformatoren der Spiralarterien. Die enggestellten Spiralarterien führen zu einer sogenannten «Bedarfs-Hypertonie», um eine adäquate plazentare Perfusion sicherzustellen (B). In Folge hoher Strömungsgeschwindigkeiten mit entsprechend erhöhten Scherkräften, bedingt durch die engen Spiralarterien, kommt es zur Sezernierung anti-angiogener Faktoren. Nekrotisches plazentares Material wird in das pulmonale Kapillarnetz eingeschwemmt und löst eine systemische inflammatorische Reaktion und eine endotheliale Dysfunktion aus (C).



Mit freundlicher Genehmigung der American Association for the Advancement of Science. Adaptiert nach (1)

laktische Massnahme, um eine Präeklampsie zu verhindern. Bujold et al. konnten 2010 im Rahmen einer grossen Metaanalyse zeigen, dass Aspirin das Präeklampsie-Risiko um mehr als die Hälfte senken kann, sofern Aspirin vor 16 Schwangerschaftswochen verabreicht wurde (3). Da es bislang keine kausale Therapie der Präeklampsie gibt, beschränkt man sich auf die Beobachtung des klinischen Verlaufes. Es gilt das Wohl des Kindes gegen jenes der Mutter abzuwägen. Da die einzige effektive Therapie die Entbindung ist, hat die Prolongierung der Schwangerschaft zum Ziel, eine fetale Lungenreifung zu ermöglichen sowie die iatrogene Frühgeburtlichkeitsrate zu minimieren. Lange konnte das Risiko einer sich später entwickelnden Präeklampsie nur abgeschätzt werden, indem Risikofaktoren identifiziert wurden (4), d.h. in absteigender Reihenfolge: Zustand nach schwerer Präeklampsie vor der 28. Schwangerschaftswoche, chronische Nierenkrankheit, chronische Hypertonie, Antiphospholipidsyndrom, mütterliches Untergewicht bei Geburt, Präeklampsie in der Familie (Mutter, Schwester), Mehrlinge, mütterliche Frühgeburtlichkeit, Alter über 40 Jahre, Primigravität, BMI > 30, Diabetes mellitus. Gestützt auf diese Risikoevaluation basierend auf anamnestischen und maternalen Faktoren empfiehlt das National Institute of Clinical Excellence (NICE, England) bei erhöhtem Risiko-Score eine Aspirin-Prophylaxe (5). Leider wird mittels dieser Risikoberechnung nur rund die Hälfte aller Risikoschwangerschaften erfasst, während viele Schwangerschaften übertherapiert werden. Man könnte geneigt sein zu argumentieren, dass der Benefit einer Aspirineinnahme die potentiell schädlichen Nebenwirkungen überwiegt und jede Schwangere von Aspirin profitieren könnte. Beachtenswert sind jedoch Studien, welche zeigen, dass eine Aspirinprophylaxe das Risiko einer gastrointestinalen Blutung erhöht (6) sowie bei Schwangeren das Risiko bezüglich einer Plazentalösung anhebt (7). Deshalb braucht es für die Verabreichung einer Aspirinprophylaxe eine klare Indikation. Auf der Suche nach geeigneten Screeningtests sind zahlreiche biochemische, biophysikalische, genetische und sonographische Marker untersucht worden (Tab. 1, (8)). Für die Plazentaentwicklung, bei welcher vorwiegend die Angiogenese eine treibende Kraft ist, sind angiogene Faktoren äusserst wichtig. Ein gestörtes Gleichgewicht anti- und pro-angiogener Faktoren spielt in der Pathogenese der Präeklampsie eine wichtige Rolle. Zu den verantwortlichen Faktoren zählen soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFLT-1 oder auch soluble

TAB. 1 Untersuchte Präeklampsiemarker (8)	
Serummarker	Placental Growth Factor (PLGF) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1; lösliche splice-Variante von FLT-1) Inhibin A Activin A Plazentares Protein 13 (PP-13) Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) Human chorionic gonadotrophin (HCG) Soluble endoglin (sEng) Alpha-fetoprotein (AFP) Corticotropin-releasing factor (CRF) und CRF-binding protein (CRF-BP) Leptin Harnsäure Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) und IGF-binding protein-1 (IGFBP-1) Homocysteine Pentraxin 3 (PTX3) Asymmetric dimethylarginine (ADMA) Syncytiotrophoblast-Partikel (STBM) Freie fetale erythroblasten Zellfreie fetale DNA
Biophysikalische Marker	«roll-over test» Flussabhängige Vasodilatation Angiotensin-II-Sensitivitätstest
Genetische Marker	Spezifische Gene bei Familien mit erhöhtem Präeklampsierisiko
Sonographische Marker	Erhöhter Pulsatilitätsindex in der A. uterinae (Doppler) Plazentavolumen (3D-Sonographie)

vascular endothelial growth factor (VEGF)-receptor genannt) und placental growth factor (PLGF). Sowohl VEGF als auch PLGF interagieren mit dem Endothel-gebundenen VEGF-Rezeptor und ermöglichen eine normale endotheliale Funktion. In tierexperimentellen Studien konnte überzeugend gezeigt werden, dass eine Überexpression des anti-angiogenen Faktors sFLT-1 eine endotheliale Dysfunktion und einen Präeklampsie-Phänotyp auslösen kann (9). In eigenen Studien konnten wir zeigen, dass bei Schwangeren, welche später eine

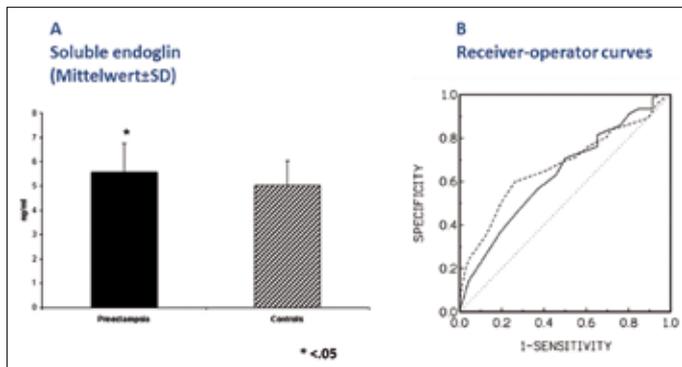


Abb. 2: (A) Im Vergleich mit Kontrollen (grau schraffiert) sind im 1. Trimester sEng-Konzentrationen bei Schwangeren, welche später eine Präeklampsie entwickeln (schwarz), erhöht. (B) Die receiver-operator curves (ROC) bezüglich der Präeklampsie-Prädiktion für sEng (ausgezogene Linie) zeigt eine area under the curve (AUC) von 0.628. Die ROC für die Kombination von sEng und Inhibin A (gepunktete Linie) zeigt eine AUC von 0.658 (10)

«late-onset»-Präeklampsie (nach 34 Schwangerschaftswochen) entwickelten, multiple Serumfaktoren, wie zum Beispiel sFLT-1, soluble Endoglin (sEng), Inhibin A und Activin A, zur Präeklampsie-Vorhersage bereits während des ersten Trimesters genutzt werden können (10); und dies bereits 21 Wochen vor Manifestation der klinischen Symptome. Es kristallisierte sich heraus, dass die Kombination von verschiedenen biochemischen und biophysikalischen Markern und maternalen Faktoren der Testperformanz einzelner Marker deutlich überlegen ist. Der finale Beweis, dass eine Aspirinverabreichung bei einem positiven Ersttrimesterscreening das Präeklampsierisiko auch tatsächlich senken kann, erbrachte eine kürzlich publizierte multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie von Prof. Nicolaides und seiner Arbeitsgruppe (11): Mittels eines Screening-Verfahrens basierend auf einem Algorithmus, welcher maternale Faktoren, den mittleren arteriellen Blutdruck, Pulsatilitätsindex der Arteriae uterinae, pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) und PLGF involviert, wurde ein Hochrisikokollektiv identifiziert und randomisiert. Die Schwangeren mit einer Aspirin-Prophylaxe (150 mg Aspirin täglich, mit Beginn zwischen 11 und 14 Schwangerschaftswochen) zeigten eine Reduktion der Präeklampsie-Inzidenz um rund 65 % gegenüber der Placebo-Gruppe. Diesen Algorithmus

zur Präeklampsie-Prädiktion, welcher von FMF-London unentgeltlich zu Verfügung gestellt wird (12), wenden wir in unserer Klinik ebenfalls an. FMF-London bietet über ihre Web-seite auch kostenlos an, sich für den Uterina-Doppler zu zertifizieren. Dieser Algorithmus hilft uns, eine Aspirin-Prophylaxe anzubieten oder aber auch darauf zu verzichten.

Mittels der angiogenen Marker sFlt-1 und PLGF lässt sich auch im 2. und 3. Trimenon eine sich später entwickelnde Präeklampsie frühzeitig erkennen oder ausschließen. Wir haben bei Schwangeren mit Präeklampsie-assoziierten Symptomen zwischen 21 und 41 Schwangerschaftswochen sFlt-1- und PLGF-Serumkonzentrationen gemessen (13). Im Vergleich mit unauffälligen Schwangerschaften zeigten Schwangeren, welche später eine Präeklampsie entwickelten, höhere sFlt-1/PLGF-Quotienten. Hierbei zeigte die Receiver-Operator Characteristic (ROC) Berechnung eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 0.821.

Zusammenfassung

Endlich sind wir in der Lage, das Präeklampsie-Risiko in allen drei Trimestern relativ zuverlässig zu evaluieren und ein Hochrisikokollektiv zu identifizieren. Dies eröffnet die Möglichkeit, sowohl diesen gefährdeten Schwangeren eine wirkungsvolle Prophylaxe wie z.B. Aspirin anzubieten als auch diese Schwangerschaften engmaschig zu kontrollieren, um den optimalen Entbindungszeitpunkt zu planen. Die Erforschung der Entstehung der Präeklampsie gilt weiterhin als Hauptfokus des wissenschaftlichen Interesses unseres Fachgebietes. Neue Erkenntnisse werden ermöglichen, innovative präventive und therapeutische Strategien zu entwickeln, um die Inzidenz der Präeklampsie sowie deren Auswirkungen auf unsere Gesellschaft zu minimieren.

PD Dr. med. Marc Baumann

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern
Effingerstrasse 102, 3010 Bern
marc.baumann@insel.ch

Interessenskonflikt: Der Autor hat keinen Interessenskonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Neue Entdeckungen zur Entstehung der Präeklampsie haben dazu geführt, dass eine zuverlässige Risikoevaluation mittels biochemischer Marker zur Verfügung steht
- ◆ Weil eine Aspirin-Prophylaxe das Präeklampsie-Risiko deutlich senken kann, gewinnt die Präeklampsie-Vorhersage an klinischer Relevanz
- ◆ Das Präeklampsie-Screening lässt sich zum selben Zeitpunkt wie das Aneuploidie-Screening durchführen, d.h. zwischen 11 0/7 SSW und 13 6/7 SSW, was dessen Durchführung im Praxisalltag erleichtert
- ◆ Die Präeklampsie unterscheidet sich als Schwangerschaftspathologie von den Aneuploidien dadurch, dass die Präeklampsie-Inzidenz höher ist und dass wirksame Prävention-Mechanismen, wie z.B. Aspirin-Prophylaxe, bestehen
- ◆ In Anbetracht der neuen Datenlage ist die Zeit gekommen, dass das Präeklampsie-Screening im klinischen Alltag implementiert werden kann
- ◆ Zukünftige Forschungsschwerpunkte sollten die Erforschung der Präeklampsieentstehung zum prioritären Ziel haben, so dass Prädiktionsalgorithmen sowie innovative präventive und therapeutische Strategien etabliert werden können

Messages à retenir

- ◆ Des récentes découvertes sur la pathogenèse de la prééclampsie permettent à l'heure actuelle une évaluation du risque fiable à l'aide de marqueurs biochimiques
- ◆ L'Aspirine permet de réduire de manière efficace le risque de prééclampsie. De ce fait, la recherche pour pouvoir prédire le risque pour cette pathologie gagne en importance clinique
- ◆ Le screening de la prééclampsie peut se faire au même moment que celui pour les aberrations chromosomiques (11 0/7 SA à 13 6/7 SA). Ceci simplifie sa réalisation dans la pratique quotidienne du cabinet
- ◆ Le screening de la prééclampsie et celui pour les aberrations chromosomiques se distinguent : D'une part, la prééclampsie est une pathologie nettement plus fréquente, et d'autre part, en cas de risque élevé, une méthode de prévention existe (la prise d'Aspirine)
- ◆ Vu cette nouvelle donnée, le temps semble venu d'implémenter le screening de la prééclampsie dans la routine quotidienne du suivi de la grossesse
- ◆ La recherche future devrait s'intéresser de manière prioritaire à la pathogenèse de la prééclampsie pour permettre de définir et développer des algorithmes de prédiction et des stratégies préventives et thérapeutiques novatrices

Literatur:

1. Redman, C.W. and I.L. Sargent, Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*, 2005. 308(5728): p. 1592-4.
2. Purde, M.T., et al., Incidence of preeclampsia in pregnant Swiss women. *Swiss Med Wkly*, 2015. 145: p. w14175.
3. Bujold, E., et al., Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2010. 116(2 Pt 1): p. 402-14.
4. Raio L, B.M., Schneider H, «Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen» in «Die Geburtshilfe», H. Schneider, P. Husslein, K.T.M. Schneider. Springer Verlag, 2016. 5. Auflage.
5. NICE, NICE (2011) NICE clinical guideline 107. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. Issued: Aug 2010, last modified: Jan 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107>. 2011.
6. Whitlock, E.P., et al., Bleeding Risks With Aspirin Use for Primary Prevention in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2016. 164(12): p. 826-35.
7. Xu, T.T., et al., Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2015. 17(7): p. 567-73.
8. Baumann, M.U., N.A. Bersinger, and D.V. Surbek, Serum markers for predicting pre-eclampsia. *Mol Aspects Med*, 2007. 28(2): p. 227-44.
9. Maynard, S.E., et al., Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Journal of Clinical Investigation*, 2003. 111(5): p. 649-658.
10. Baumann, M.U., et al., First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. 199(3): p. 266 e1-6.
11. Rolnik, D.L., et al., Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*, 2017.
12. FMF-London, Preeclampsia risk calculator. <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia>.
13. Baumann MU, T.Z., Raio L, Mosimann T, Müller M, Mohaupt M, Surbek D, Angiogenic factors predict preeclampsia in patients with unclear preeclampsia-related findings. Manuscript in preparation.