

19. OSGG-Symposium in Näfels: breites, praxisrelevantes Themenfeld

Früherkennung und Vorsorge in der Schwangerschaft



Bei frühwinterlichem Novemberwetter fanden zahlreiche Ärzte und Ärztinnen den Weg ins Glarnerland. Es erwartete sie eine breit aufgestellte Themenauswahl zur Geburtshilfe, Schwangerschaftsmedizin, Gynäkologie, Senologie, Sterilität und Endokrinologie. In diesem Teil unseres Symposiumberichts haben wir die ersten Präsentationen aus dem Themengebiet der Geburtshilfe für Sie zusammengefasst.

Präeklampsie: Fortschritte in Prädiktion, Diagnose und Prävention

In der Schweiz liegt die Inzidenz für eine Präeklampsie bei 2.3%, was rund 1900 Fällen im Jahr entspricht. Gekennzeichnet ist diese schwangerschaftsspezifische Erkrankung durch eine Hypertonie ($\geq 140/90$ mmHg) und signifikante Proteinurie (≥ 300 mg/24h Sammelurin) der Mutter. Um die erhöhte Morbidität und Mortalität für Mutter und Kind im Rahmen dieser Erkrankung zu minimieren, ist eine frühzeitige Erkennung und Behandlung wünschenswert.

Pathophysiologisch liegt der Präeklampsie eine gestörte Plazentation mit einer verminderten Trophoblasteninvasion in die mütterlichen Spiralarterien zugrunde. In der Folge kommt es zu oxidativem Stress, was wiederum dazu führt, dass ein Ungleichgewicht von anti-angiogenen Faktoren (z.B. Soluble Fms-Like Tyrosinkinase-1-Rezeptor; sFLT-1) und pro-angiogenen Faktoren (z.B. Placental Growth Factor; PlGF) entsteht. Dies mündet in einer endothelialen Dysfunktion und den klinischen Symptomen einer Präeklampsie.



PD Dr. med.
Marc Baumann

Ein Screening mit hoher Testperformance (hohe Sensitivität und Spezifität als auch gute positive und negative Vorhersagewerte) für Risikopatientinnen kann die Folgen einer Präeklampsie vermeiden helfen. «Ohne Präventionsmassnahmen macht jedoch auch ein gutes Screening keinen Sinn,» fügte der Referent PD Dr. med. Marc Baumann, Bern an dieser Stelle an. Ausserdem wünschenswert ist ein Test, der in einem frühen

Stadium der Schwangerschaft genügend Aussagekraft hat, um Präventionsmassnahmen rechtzeitig einleiten zu können.

Mittels veränderter Serumspiegel von sFLT-1 und PlGF kann eine Präeklampsie vorausgesagt werden (1). Für eine late-onset Präeklampsie konnte aufgrund der Messung verschiedener Serumfaktoren schon im 1. Trimester eine Aussage über das Risiko gemacht werden (2). In verschiedenen Studien wurden eine ganze Anzahl von Faktoren untersucht, die zu einer Voraussage herangezogen werden können. Dabei hat sich auch das PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein A) als hilfreich erwiesen. Mit einzelnen Markern kommt man auf eine Vorhersagegenauigkeit von unter 50% für das 1. Trimester, kombiniert man jedoch verschiedene Marker, kann die Testperformance für eine early-onset Präeklampsie auf 88% (late-onset Präeklampsie: 40%) erhöht werden. Durch Hinzunahme anamnestischer maternaler Faktoren kann eine Detektionsrate für eine early-onset Präeklampsie von 92% erreicht werden (falsch Positive 5%).

Im 2. Trimenon kann das Verhältnis von sFLT-1/PlGF für die Vorhersage einer Präeklampsie genutzt werden. In einer Studie konnte

gezeigt werden, dass bei Schwangeren mit Präeklampsie-assoziierten Symptomen bei einer Ratio ≤ 38 der negative prädiktive Vorhersagewert (das heisst keine Präeklampsie innert einer Woche zu entwickeln) 99.3 % beträgt (3). Bei erhöhtem Risiko werden die Frauen engmaschiger kontrolliert oder hospitalisiert, und der optimale Entbindungszeitpunkt kann geplant werden.

Hilfreich für ein Präeklamptiescreening im 1. Trimenon ist auch der Algorithmus der Fetal Medicine Foundation, London (4), mit welchem nach Angabe gewisser Faktoren, unter anderem der PAPP-A- und PlGF-Werte das Risiko für eine Präeklampsie kalkuliert werden kann.

Eine Therapie im eigentlichen Sinne existiert für die Präeklampsie nicht, nur die Entbindung kann die Situation für Mutter und Kind verbessern. Mithilfe der prädiktiven Faktoren gelingt es nun, eine blutdrucksenkende und antikonvulsive Therapie so lange wie möglich aufrechtzuerhalten, den Zeitpunkt für eine Beendigung der Schwangerschaft schärfer einzugrenzen und nötigenfalls die Lungenreifung mit Steroiden zu induzieren.

Bei einem im 1. Trimenon festgestellten hohen Präeklamptierisiko hat sich als präventive Massnahme die Gabe von niedrig dosiertem Aspirin (mit Beginn vor 16 Schwangerschaftswochen) als wirkungsvoll erwiesen (5). Wurden die Patientinnen nach dem Schweregrad bzw. dem early- oder late-onset der Präeklampsie stratifiziert, konnte gezeigt werden, dass das Risiko nach der Gabe von Aspirin um 80% (schwere Präeklampsie) bzw. 90% (early-onset) gesenkt werden konnte (6).

Vitaminstatus in der Schwangerschaft: Vitamin D, B12 und Folsäure

Der Bedarf an Vitaminen ändert sich in der Schwangerschaft nicht für alle Vitamine gleichermassen. Während der Bedarf an Vitamin B12 und Folsäure im Verlauf der Schwangerschaft deutlich ansteigt, ist er für Vitamin D in jeder Lebensphase etwa gleich. Insgesamt ist aber ein Vitamin D-Mangel deutlich weiter verbreitet als ein Vitamin B12- oder Folsäuremangel.

Mit der Nahrung wird nur wenig Vitamin D aufgenommen, der Hauptanteil von 80% wird bei ausreichender UVB-Exposition im Körper selbst synthetisiert. Die Prävalenz für einen Vitamin D-Mangel ist hoch, besonders in höheren Breitengraden mit geringerer Sonneneinstrahlung. Neben zu geringer UVB-Exposition können auch einige Erkrankungen oder Medikamente einen Vitamin D-Mangel bedingen. Physiologisch von Bedeutung ist Vitamin D für die Calcium- und Phosphat-Homöostase, wodurch es unter anderem Einfluss auf den Muskel- und Knochenaufbau, die Blutdruckregulation, kardiovaskuläre Gesundheit und die neurologische Entwicklung hat. Die Immunmodulation mit einer Regulation der Autoimmunantwort und der



Prof. Dr. med.
Irene Hösl

Verstärkung der Immunität wird ebenso von Vitamin D beeinflusst wie die Insulinsekretion und die Regulation des Zellzyklus.

Um auf einige Auswirkungen eines Vitamin D-Mangels hinzuweisen, führte **Prof. Dr. med. Irene Hösl**, Basel in Ermangelung evidenzbasierter Studien eine Reihe epidemiologischer und Observationsstudien an. Vor allem für eine early-onset Präeklampsie mit intrauteriner

Wachstumsrestriktion war das Risiko bei einem Vitamin D-Mangel der Mutter erhöht. Ebenso fanden sich Assoziationen mit einem Gestationsdiabetes, bakterieller Vaginose, erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt und mit einer ungeplanten Sectio, die sich aus der Funktion des Vitamin D für den Organismus erklären lassen. Für das Kind haben tiefe Vitamin D-Spiegel der Mutter einen Einfluss auf das Risiko für eine Hypokalzämie, ein vermindertes Wachstum, Asthma und es gibt Hinweise darauf, dass ein ADHS häufiger auftritt.

Nach Vitamin D-Supplementierung konnte nachgewiesen werden, dass der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel im Serum tatsächlich ansteigt. Die Vitamin D-Supplementierung kann einen positiven Einfluss auf die Vermeidung einer Präeklampsie, geringes Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit haben, die klinische Bedeutung der Daten ist jedoch noch unklar (7).

Die Prävalenz für einen Mangel an Vitamin B12 und Folsäure ist deutlich geringer als jene für Vitamin D. Der Bedarf an Folsäure verdoppelt sich jedoch während der Schwangerschaft, was vor allem auf die gesteigerte Hämatopoese zurückgeht.

Folsäuremangelzustände entstehen meist wegen unzureichender Bereitstellung mit der Nahrung oder wegen einer Malabsorption. Letzteres kann beispielsweise wegen Alkoholabusus oder durch Medikamente (Barbiturate) entstehen, aber auch Polymorphismen der Methylen tetrahydrofolatreduktase, welche eine reduzierte Umwandlung in die aktive Form der Folsäure bedingen, können dafür verantwortlich sein. Folgen eines Folsäuremangels bei Schwangeren sind Neuralrohrdefekte, Anämie, kognitive Funktionsstörungen, gestörte Hirnentwicklung und kardiovaskuläre Erkrankungen.

Eine prä- und perikonzeptionelle Supplementierung mit Folsäure ist mit einer deutlichen Reduktion der Fehlbildungsrate im Neuralrohrbereich, aber auch von kardialen Fehlbildungen und Wachstumsrestriktion verbunden. Die Folsäuredosierung sollte in Abhängigkeit des Fehlbildungsrisikos zwischen 0.4 und 5 mg/Tag angepasst werden (8).

Aus Observationsstudien weiss man, dass ein Vitamin B12-Mangel mit erhöhtem Risiko für Gestationsdiabetes, Neuralrohrdefekte, (wiederholte) Aborte, Präeklampsie und Frühgeburtlichkeit assoziiert ist. Mangelzustände können neben zu geringer Aufnahme (vegane Ernährung über längere Zeit) oder Malabsorption auch auf einen genetisch bedingten Mangel an Intrinsic Factor zurückzuführen sein. Eine Supplementierung von Vitamin B12 in der Schwangerschaft ist bei ausgewogener Ernährung nicht notwendig.

Biomechanische Untersuchung der Zervix in der Schwangerschaft

Zu Beginn der Schwangerschaft ist die Zervix fest und geschlossen. Im Verlauf der Schwangerschaft wird sie weicher und bereitet sich physiologisch auf die Geburt des Kindes am Termin vor. Finden diese Veränderungen der Zervix zu einem verfrühten Zeitpunkt statt, kann es zu einer Frühgeburt kommen. Eine Voraussetzung für den rechtzeitigen Einsatz schwangerschaftserhaltender Massnahmen bei einer Zervixinsuffizienz ist eine verlässliche Methode zur quantitativen, reproduzierbaren Erfassung derselben.



Dr. Sabrina Badir

Die Biomechanikerin **Dr. Sabrina Badir**, Zürich stellte in ihrem Vortrag eine neuartige Methode zur Messung der Zervixsteifigkeit vor. Die verwendete Technik, die an der ETH Zürich entwickelt wurde, misst die zervikale Steifigkeit über eine Vaginalsonde. Gemessen wird der Unterdruck, welcher notwendig ist, um das Gewebe 4 mm in das Innere der Sonde zu saugen und ist

proportional zu Steifigkeit der Zervix. Aus dem ersten Prototyp des Gerätes ist durch Weiterentwicklung inzwischen ein handliches, tragbares Gerät geworden.

In ersten Studien konnte die Arbeitsgruppe um Badir zeigen, dass die Zervixsteifigkeit im zweiten Schwangerschaftsmonat im Vergleich mit nicht Schwangeren signifikant absinkt und bis zum 9. Schwangerschaftsmonat auf niedrigem Niveau stabil bleibt, um dann postpartal wieder deutlich zuzunehmen (9, 10). Messungen der Zervixlänge mittels Ultraschall, welche herangezogen werden, um das Risiko einer Frühgeburt abzuschätzen, sind wegen der geringen Sensitivität auf Zervixveränderung ungenau.

Eine Gegenüberstellung der Unterdruckmethode mit der Messung der Zervixsteifigkeit mittels Ultraschall-basierter Kompression der Zervix (11) hat ergeben, dass mit der Messung durch Aspiration vergleichbare Werte erzielt werden. Die Studie hat auch Schwangerschaften einbezogen, die in einer Frühgeburt endeten. Hier hat sich gezeigt, dass Frauen, welche zu früh geboren haben, über die gesamte Schwangerschaft eine geringere Zervixsteifigkeit aufwiesen. Im Gegensatz dazu war die Messung der Zervixlänge nicht dazu geeignet, diese schon frühzeitig mit einer späteren Frühgeburt zu assoziieren. Die Steifigkeitsmessung zur Ermittlung des Frühgeburtsrisikos mittels Kompression hat eine Sensitivität von 80% im Vergleich zu 25% für die Zervixlängenmessung bei einer Spezifität von 95% für beide Methoden.

Mit diesen Daten liegt ein erster Hinweis dafür vor, dass die Messung der Zervixsteifigkeit möglicherweise verlässlichere Daten zum Frühgeburtsrisiko liefert als die Messung der Zervixlänge. In einer gerade begonnenen prospektiven Studie (SoftCervix Study) soll nun geklärt werden, inwieweit die Zervixsteifigkeit mit dem Geburtszeitpunkt korreliert.

▼ Dr. Ines Böhm

Quelle: 19. Ostschweizer Symposium für praktische Gynäkologie und Geburtshilfe. 10.-11. November 2016, Näfels GL

Literatur:

1. Levine RJ et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *NEJM* 2004;350:672-83
2. Baumann MU 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;199:266.e1-e6
3. Zeisler H et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016 Jan 7; 374: 13
4. <https://fetalmedicine.org/calculator/preeclampsia>
5. Bujold E et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:402-14
6. Roberge S et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2013;31:141-6
7. De-Regil LM et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD008873
8. Wilson RD et al. Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *SOGC Clinical Practice Guideline* 2015; No. 324
9. Badir S et al. A novel procedure for the mechanical characterization of the uterine cervix during pregnancy. *J Mech Behav Biomed Mater* 2013;2:143-53
10. Badir S et al. Cervical softening occurs early in pregnancy: characterization of cervical stiffness in 100 healthy women using the aspiration technique. *Prenat Diagn.* 2013;33:737-41
11. Parra-Saavedra M et al. Prediction of preterm birth using the cervical consistency index. *Ultrasound Obstet. Gynecol* 2011;38:44-51