Schlaglicht der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Der ASPRE-Trial – das Ende der Präeklampsie?

PD Dr. med. Beatrice Mosimann, Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern, Universität Bern

gynécologie suisse

Anstelle von zeitgerechter Entbindung bei Diagnose einer Präeklampsie stehen heute Screening und Prävention im Fokus. Die Erkenntnisse der ASPRE-Studie («aspirin for evidence-based preeclampsia prevention») erlauben ein Umdenken bei der Schwangerenvorsorge.

Hintergrund

Präeklampsie (PE) betrifft 2–3% aller Schwangerschaften, hat weltweit eine hohe perinatale und mütterliche Mortalität und Morbidität und ist heute auch ein bekannter kardiovaskulärer Risikofaktor für Mutter und Kind im späteren Leben [1–3]. Es existiert keine Therapie ausser der Entbindung; Metaanalysen zeigen aber, dass niedrig dosiertes Aspirin® («low dose aspirin» [LDA]) von ≥100 mg begonnen vor der 16. Schwangerschaftswoche (SSW) das Risiko einer Präeklampsie vor der 37. SSW («preterm PE» [pPE]) signifikant reduziert [4, 5]. Der traditionelle Ansatz im Screening auf PE beruht im Erfassen von anamnestischen Risikofaktoren und maternalen Eigenschaften. Das «American College of Obstetrics and Gynecology» (ACOG) und das «National Institute for Health and Care Execellence» (NICE) aus England empfehlen ein solches Screening und auch die Verordnung von LDA, falls ein Hochrisikofaktor oder mindestens zwei moderate Risikofaktoren vorliegen [6, 7].

Als Hochrisikofaktoren bei Einlingsschwangerschaften gelten neu bei beiden Gesellschaften chronische Hypertonie, chronische Nierenerkrankung, vorbestehender Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematodes (SLE) oder Antiphospholipidsyndrom (APS) und Status nach PE oder hypertensive Schwangerschaftserkrankung; als moderate Faktoren gelten Nulliparität oder mehr als zehn Jahre Intervall seit der letzten Schwangerschaft, Adipositas, fortgeschrittenes maternales Alter und positive Familienanamnese für Präeklampsie gemäss ACOG nach soziodemografischen Faktoren und Status nach SGA. Im Gegensatz zum alleinigen Screening mittels Risikofaktoren haben verschiedene Gruppen, allen voran die «Fetal Medicine Foundation» (FMF) London, kombinierte Ersttrimester-Screening-Algorithmen entwickelt. Diese basieren auf der Kombination von oben genannten A-priori-Risikofaktoren mit «placental growth factor» (PlGF), arteriellem Mitteldruck (MAP) und Pulsatilitätsindex der Arteria uterina (UtAPI). Mit Hilfe dieses Algorithmus lässt sich zwischen der 11. bis 14. SSW ein individuelles Risiko für pPE berechnen mit einer Detektionsrate von gut 75% bei einer Falsch-positiv-Rate (FPR) von 10% [8, 9]. Es galt nun zu beweisen, dass LDA auch hilfreich ist für Frauen, die ein erhöhtes Risiko im Screening mittels Algorithmus der «Fetal Medicine Foundation» (FMF) aufwiesen. Die ASPRE-Studie (ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention) wurde zu diesem Zweck lanciert [10].

Beatrice Mosimann

Ergebnisse der ASPRE-Studie und Sekundäranalysen

Vorgängig zum Start des ASPRE-Trial wurde der Screening-Algorithmus von den an der Studie teilnehmenden 13 Zentren validiert, parallel dazu erfolgten in anderen Kliniken in verschiedenen Ländern weitere Validationsstudien, alle mit vergleichbar guten Resultaten, die Detektionsrate der pPE liegt zwischen 75 und 81% [11–18]. Der SPREE-Trial («screening programm for preeclampsia»), eine britische Multizenterstudie, konnte zudem eine deutlich bessere Performance des kombinierten Ersttrimester-Screenings im Vergleich zum Screening nach A-priori-Risikofaktoren gemäss den Empfehlungen von NICE aufzeigen [16].

Der ASPRE-Trial, eine internationale, randomisierte, plazebokontrollierte Multizenterstudie, sollte zeigen, dass pPE um 50% reduziert werden kann bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für pPE [4, 10]. 1620 Frauen wurden randomisiert zu 150 mg LDA oder Plazebo. Unter LDA traten 62% weniger pPE auf als unter Plazebo [19]. Es zeigten sich zwischen beiden Gruppen weder Unterschiede in der Anzahl der perinatalen Todesfälle, noch bei den Kindern mit einer Wachstumsrestriktion.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Seit der Publikation des ASPRE-Trial folgten verschiedene Sekundäranalysen. Erstens stellt sich die Frage, was den Frauen mit einem anamnestischen Risikofaktor bei tiefem Risiko gemäss dem Screening der FMF London zu empfehlen ist. 11% der Studienpopulation zeigte ein erhöhtes Risiko gemäss NICE, über die Hälfte davon hatte aber ein tiefes Risiko gemäss FMF London und erhielt entsprechend kein LDA. Die Inzidenz von pPE in dieser Gruppe war tiefer als in der Gesamtbevölkerung [20]. Eine Subgruppenanalyse untersuchte weiter, ob das LDA bei allen Frauen das Risiko einer PE reduziert. Es zeigte sich, dass dies einzig bei Frauen mit chronischer Hypertonie nicht der Fall ist [21].

Eine weitere Sekundäranalyse beschäftigte sich mit der Compliance der Teilnehmerinnen, die im ASPRE-Trial sehr genau erfasst worden war, indem regelmässig die abgegebenen Blister kontrolliert und vergessene Tabletten erfasst worden waren. Über 70% der Frauen hatten eine Compliance von mindestens 90%, und bei diesen Frauen konnte sogar eine Risikoreduktion von 76% gezeigt werden, während die übrigen knapp 30% lediglich eine Reduktion von 41% erfuhren [22]. Von 1571 lebend geborenen Kindern mussten 6,5% auf der neonatalen Intensivstation hospitalisiert werden. Obwohl ungefähr gleich viele Kinder aus der Plazebo- und aus der LDA-Gruppe aufgenommen wurden, war die Hospitalisationsdauer bei den Kindern der LDA-Gruppe im Durchschnitt gut 20 Tage oder knapp 70% kürzer. Diese Resultate sind vor allem bedingt durch die reduzierte Rate an Frühgeburten vor der 32. Schwangerschaftswoche [23].

Diskussion

Bedeutet der ASPRE-Trial also das Ende der Präeklampsie? Noch nicht! Aber sicherlich einen grossen Schritt in die richtige Richtung. Kombiniertes Screening im ersten Trimester hat eine deutlich bessere Performance als das alleinige anamnestische Erfassen von Risikofaktoren und LDA ist effektiv in der Prävention auch in diesem Patientinnenkollektiv. Analog zum Screening für Trisomie 21 gilt, dass das kombinierte Screening das weitere Management der Schwangerschaft bestimmen sollte; auch wenn anamnestische Risikofaktoren vorliegen, kann man bei einem negativen Screeningresultat auf LDA verzichten. Grundsätzlich sollte nicht einfach allen Schwangeren LDA verordnet werden, obwohl der Gedanke sicherlich verlockend erscheint. Eine hohe Compliance von mindestens 90% ist wichtig, diese kann in der Allgemeinbevölkerung niemals erwartet werden, hingegen eher bei Frauen, die um ihr erhöhtes Risiko wissen.

Es gilt, den Screening-Algorithmus weiter zu optimieren. Aber auch eine Detektionsrate von nahezu 100% wäre nicht das Ende der PE, solange die präventiven Massnahmen nur 50–60% Reduktion bedeuten. Es gilt also, weiter zu forschen auf dem Gebiet der PE-Prävention. Da eine PE einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt, ist die Suche nach einer Prävention der PE sicherlich weitaus verlockender, als die Suche nach einer Therapie [2]. Es muss allerdings auch hier noch gezeigt werden, dass Frauen mit einem erhöhten PE-Risiko, aber ohne PE, wirklich ein tieferes kardiovaskuläres Risiko haben als Frauen, die eine manifeste Präeklampsie entwickeln.

Die Studie zeigt auch, dass vieles von der Pathophysiologie der PE weiterhin unklar bleibt. So lässt sich auch heute noch nicht schlüssig erklären, wieso gerade Frauen mit einer chronischen Hypertonie nicht von LDA zu profitieren scheinen.

Zusammenfassend stellt der ASPRE-Trial einen Meilenstein dar in der jahrzehntelangen Forschung zu Ursachen, Prävention und Therapie der Präeklampsie, dies mit dem Ziel der Verminderung perinataler und mütterlicher Mortalität und Morbidität weltweit.

Korrespondenz:
PD Dr. med
Beatrice Mosimann
Universitätsklinik
für Frauenheilkunde
Theodor-Kocher-Haus
Friedbühlstrasse 19
CH-3010 Bern
beatrice.mosimann[at]
insel.ch

Disclosure statement
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Empfohlene Literatur

Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. NEJM. 2017;377:613–22.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter https://doi.org/10.4414/smf.2018.08019.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html