Low-dose Aspirin in Prophylaxe und Therapie des Schwangerschaftshochdrucks

H.		Schröcksnadel ^a
B.		Sine ^a
A.		Alge ^a
G.		Steckel-Berger ^b
G.		Daxenbichler ^a
O.		Dapunt ^a

^aUnivers.-Klinik f. Frauenheilk. Innsbruck (Vorst.: Prof. Dr. O. Dapunt) ^bInstitut für Statistik Innsbruck

Dr. H. Schröcksnadel, Univers.-Klinik f. Frauenheilk., Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck

Durch das Eingreifen in die gestörte Prostaglandinbalance scheint für die Zukunft eine Prophylaxe schwangerschaftsinduzierter Hoch-druckerkrankungen möglich [1]. Mit Hilfe des Cyclooxygenasehemmers Acetylsalicylsäure kann eine selektive Thromboxanhemmung in den Thrombozyten erreicht werden, ohne andere Prostaglandine, wie das in den Endothelien produzierte Prostazyklin, wesentlich zu beeinflussen.

Material und Methodik

An der Universitätsfrauenklinik Innsbruck wurde eine prospektiv randomisierte, doppelblinde Untersuchung mit low-dose Aspirin 80 mg/d vs Placebo [2] durchgeführt. Als Indikation zur Aspirin-Therapie galten der positive Roll-over Test, eine Risikoanamnese (chronische Hypertonie, chronische Nierenerkrankung, Zustand nach schwerer Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom, Plazenta-insuffizienz und intrauterinem Fruchttod) bzw. incipiente, milde schwangerschaftsinduzierte Hochdruckerkrankungen vor der 35. SSW. Die Therapie erfolgte je nach Patientenkollektiv frühestens ab der 16. SSW und wurde generell Ende der 37. SSW beendet, sodaß am errechneten Geburtstermin keine pharmakologischen Aspirin-effekte mehr vorhanden waren. Bei Auftreten einer Hypertonie erfolgte zusätzlich eine antihypertensive Therapie sowie die stationäre Observatio.

Ergebnisse

In der Gruppe der Erstgebärenden mit positivem Roll-over Test (28.-32. SSW) erhielten entsprechend der Randomisationsliste 22 Patienten Aspirin und 19 Placebo [2].

Zum Zeitpunkt der Geburt waren in der Aspiringruppe 3 Fälle von Proteinurie, aber keine einzige Hypertonie zu verzeichnen. Im Vergleich dazu wiesen 10 von 19 Patienten der Placebogruppe (53 %) Blutdruckwerte über 140/90 mm Hg auf. 6 davon hatten zusätzlich eine Proteinurie (darunter 2 schwere Präeklampsien). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf das Auftreten einer Hypertonie war statistisch hochsignifikant ($p = 0.0004$). Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede im mittleren Gestationsalter bei der Geburt (278.2 d bei Aspirin, 278,5 d bei Placebo) und kaum ein Unterschied im mittleren Geburtsgewicht (3.336 g bei Aspirin, 3.280 g bei Placebo) und im mittleren Nabelarterien-pH-Wert (7,26 bei Aspirin, 7,25 bei Placebo). Kein Neugeborenes bedurfte einer neonatologischen Intensivbetreuung. In

der Placebogruppe war ein intrauteriner Fruchttod (32. SSW) infolge einer diffusen Infarzierung der Placenta bei einer Patientin mit schwerer Präeklampsie aufgetreten. Nur in der Aspiringruppe waren 4 Kaiserschnitte nötig (3 davon wegen Schädel-Becken-Mißverhältnisses, einer wegen Chorioamnionitis). Der Unterschied hinsichtlich der Sectiofrequenz zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant. In beiden Gruppen war keine vermehrte Blutungsneigung zu beobachten (prä-/postpartale Hämoglobindifferenz 1,26 g% bei Aspirin, 1,17 g% bei Placebo). Bei der am Tag der Geburt durchgeführten pädiatrischen Untersuchung fanden sich geringgradige Anomalien der Hämostase bei je 2 Kindern beider Gruppen (Kephalhämatome bzw. Petechien), jedoch keine cerebralen Blutungen oder Hämaturien.

Nach Vorliegen dieser Ergebnisse war in der Folge die Gabe von Placebo an Erstgebärende mit positivem Roll-over Test nicht mehr vertretbar. Unter 10 weiteren Patientinnen mit positivem Lagerungstest trat bei nunmehr ausschließlicher Aspirinmedikation eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie ohne Proteinurie auf, was im Gesamtkollektiv eine Versagerquote von 3 % bedeutet. Bei einer Patientin kam es nach 3wöchiger Aspirinmedikation in der 32. SSW zu einem intrauterinen Fruchttod bei ausgeprägter Infarzierung der Plazenta. In der Gruppe der Patientinnen mit Risikoanamnese waren bei Placebomedikation (n = 7) 3 Präeklampsien aufgetreten. Bei einer Patientin blieb der präexistente Hypertonus unverändert. Bei Aspirintherapie (n = 7) waren 3 hypertensive Patientinnen zu beobachten: In 2 Fällen blieb der präexistente Hochdruck unverändert, bei einer Frau kam es zu einer weiteren Blutdruckerhöhung mit grenzwertiger Proteinurie. Im Vergleich der beiden Gruppen waren Unterschiede in den Medianen der Geburtsgewichte (2.480 g bei Placebo, 3.300 g bei Aspirin) und der Schwangerschaftsdauer (258 d bei Placebo, 274 d bei Aspirin) festzustellen.

Im dritten untersuchten Kollektiv (14 Patientinnen mit Schwangerschaftshochdruck vor der 35. SSW) kam es zu einer Verschlechterung des Hypertonus und zum Auftreten einer Proteinurie in 4 von 7 Fällen mit konventioneller Therapie. Unter 7 Patientinnen mit Aspirintherapie war bei 2 Frauen eine Verbesserung der klinischen Situation (in einem Fall mit Verschwinden des Hypertonus), bei 3 weiteren eine Stabilisierung zu beobachten. Eine Patientin entwickelte nach Absetzen des Medikaments eine schwere Präeklampsie, bei einer weiteren trat 4 Tage nach Beginn der Therapie und somit bei noch insuffizientem therapeutischem Spiegel eine Plazentasitzlösung auf.

Die Aspirintherapie erwies sich somit bei Erstgebärenden mit positivem Roll-over Test im Sinne der Prävention des Schwangerschaftshochdrucks, als auch bei Patientinnen mit Risikoanamnese

im Sinne einer Verlängerung der Schwangerschaftsdauer und Erhöhung der Geburtsgewichte als wirkungsvoll. Auch wir sahen keine negativen Effekte bei Neugeborenen, zumal durch die niedrige Dosierung fetale Prostaglandinspiegel kaum beeinflusst werden. Am wenigsten effektiv scheint Aspirin bei bereits manifestem Schwangerschaftshochdruck zu sein, wobei hier in einem Teil der Fälle die Progression der Erkrankung abgefangen werden kann, eine Rückbildung der Symptomatik aber kaum zu erreichen ist.

Literatur

1 De Swiet M. Review: The use of aspirin in pregnancy. J Obstet Gynaecol 1990; 10: 467-482.
Schröcksnadel H, Sitte B, Alge A, Steckel-Berger G, Schwegel P, Pastner E, Daxenbichler G, Hansen H, Dapunt O: Low-dose Aspirin in primigravidae with positive roll-over test. Gyn Obstet Invest in Druck.