

Besonderheiten und Risiken der VAMA-Schwangerschaften

Mütterliches Alter über 45 Jahre

Mütterliches Alter über 45 Jahre wird in der Literatur häufig als «very advanced maternal age = VAMA», also weit fortgeschrittenes mütterliches Alter, bezeichnet. In den letzten Jahrzehnten ist in westlichen Gesellschaften ein Trend zu späterer Mutterschaft aus sozioökonomischen und Lifestyle-Gründen zu beobachten. In der Schweiz betrug im Jahr 2015 das Durchschnittsalter der Mutter bei der Geburt 31.8 Jahre (1), während das Durchschnittsalter 30 Jahre zuvor noch bei etwa 28.5 Jahren gelegen war. Dieser Artikel legt die Besonderheiten und Risiken der VAMA-Schwangerschaften dar.

L'âge maternel plus de 45 ans est souvent cité dans la littérature comme «very advanced maternal age = VAMA» donc âge maternel très avancé. Au cours des dernières décennies, une tendance à la maternité plus tardive s'observe dans les sociétés occidentales, pour des raisons socio-économiques et de mode de vie. En Suisse, en 2015 l'âge moyen de la mère à la naissance de son enfant était de 31,8 ans (1), alors que celui-ci se situait à environ 28,5 ans 30 ans auparavant. Cet article présente les particularités et risques de la grossesse chez la parturiente VAMA.

Waren schweizweit im Jahr 1985 lediglich 51 Frauen bei der Geburt ≥ 45 Jahre (entsprechend 0.07% aller Gebärenden), waren dies im Jahr 2000 bereits 101 Frauen (0.1%) und im Jahr 2015 immerhin 409 Frauen (entsprechend 0.5% aller Gebärenden) (1). In den Medien viel diskutiert wurde die Möglichkeit des «social freezing», also das Kryokonservieren von Oozyten (idealerweise im Alter von etwa 25 Jahren) aus nicht-medizinischen Gründen, mit dem Ziel, diese zu einem späteren Zeitpunkt zu befruchten und zu transferieren. Endlich sollten junge Frauen in der Karriere nicht mehr benachteiligt sein, die freie Wahl haben, bereits in jungen Jahren beruflich erfolgreich zu sein und die Schwangerschaft zu einem späteren Zeitpunkt «nachzuholen» (Cover des Bloomberg Businessweek Magazins im April 2014: Freeze your eggs, free your career!). Manche internationale Firmen (wie Apple oder Facebook) wollten sich gar an den Kosten für das social freezing beteiligen. Doch handelt es sich dabei tatsächlich um einen grosszügigen Akt der Firmen oder geht es darum, dynamische, gut ausgebildete Frauen bei vollem Arbeitspensum möglichst lange im Job zu halten – möglicherweise auf Kosten der Frauen und deren Kinder? Untersuchungen zeigen, dass späte Mutterschaft in den Medien grossteils zu positiv dargestellt sowie mögliche Risiken verharmlost werden (2) und dass kinderlose Frauen die biologische Realität weitgehend ausblenden und dabei der soziale Hintergrund viel stärker gewichtet wird in reproduktionsmedizinischen Überlegungen (3). Experten aus der Schweiz und international warnen davor, in den Möglichkeiten der Reprodukti-



Dr. med. Christian Haslinger
Zürich

onsmedizin die alleinige Lösung zu sehen und sehen die Verantwortung der Ärzte darin, Frauen mit positivem Kinderwunsch über die Risiken der bewusst aufgeschobenen Schwangerschaften zu informieren (4,5). Nur so ermöglichen wir unseren Patientinnen, eine Entscheidung zu treffen, welche auf medizinischen Fakten beruht.

Komplikationen der ersten Schwangerschaftshälfte

Die Fruchtbarkeit nimmt mit zunehmendem Alter ab und erleidet ab etwa 37 Jahren einen deutlichen Knick nach unten (6). Die Fruchtbarkeit eines 40-jährigen Paares liegt in etwa bei der Hälfte eines 30-jährigen Paares (7). Zudem haben ältere Patientinnen ein deutlich erhöhtes Risiko für aneuploide Embryonen (8) und eine entsprechend erhöhte **Abortrate** (9). So liegt die Spontanabortrate bei VAMA-Patientinnen bei etwa 50% im Vergleich zu 10–15% bei < 30 -jährigen Frauen (10). Das Risiko für das Vorliegen der häufigsten **Chromosomenstörung**, der Trisomie 21, liegt bei VAMA-Frauen bei 1:30, während < 30 -Jährige ein Risiko von 1:1000 haben (4). Entsprechend sind ältere Patientinnen in der Früh-Schwangerschaft über die Möglichkeiten der invasiven und nicht-invasiven Pränataldiagnostik zu informieren.

Ältere Patientinnen haben ein deutlich erhöhtes Risiko für **Extrauterin gravidität**, wohl aufgrund der mit zunehmenden Lebensjahren steigenden Wahrscheinlichkeit der Hauptrisikofaktoren (St.n. pelvinen Infekten, tubare Pathologien verschiedener Ursachen) (11). Auch die Wahrscheinlichkeit für **Mehrlings-Schwangerschaften** ist bei älteren Patientinnen erhöht; sowohl bei Schwangerschaften infolge ART (assistierter Reproduktionstechnik) als auch bei spontan konzipierten Schwangerschaften durch den altersbedingt erhöhten FSH-Anstieg mit Reifung von mehreren Oozyten (6).

Bezüglich des Risikos der **fetalen Fehlbildungen** ist die Datenlage inkongruent. Während einige Untersuchungen ein erhöhtes Risiko für nicht-chromosomal bedingte Fehlbildungen, vor allem kardial, beschreiben, sehen andere Studien kein erhöhtes Risiko für Feten älterer Patientinnen (12–15). Im Zweifel empfehlen manche Autoren die spezialisierte Ultraschall-Feindiagnostik bei 20 SSW. Dabei sollte auch auf das Vorliegen einer Plazenta praevia geachtet werden, da VAMA Patientinnen ein 4.5-fach erhöhtes Risiko aufweisen verglichen mit < 35 -jährigen Frauen (16), insbesondere bei ART-induzierten Schwangerschaften (17).

ABB. 1 Inzidenz von ungünstigen Mütter- und Säuglingsergebnissen bei VAMA-Patientinnen und 30-jährigen Patientinnen

VAMA-Patientinnen (schwarz) und 30-jährige Patientinnen (grau) innerhalb der Gesamtgruppe sowie den Untergruppen Einzel- und Mehrlings-Schwangerschaften (* p<0.05, ** p<0.01, GDM: Gestationsdiabetes, GHT: Gestationshypertonie, PTB Frühgeburt, wk: Schwangerschaftswoche)

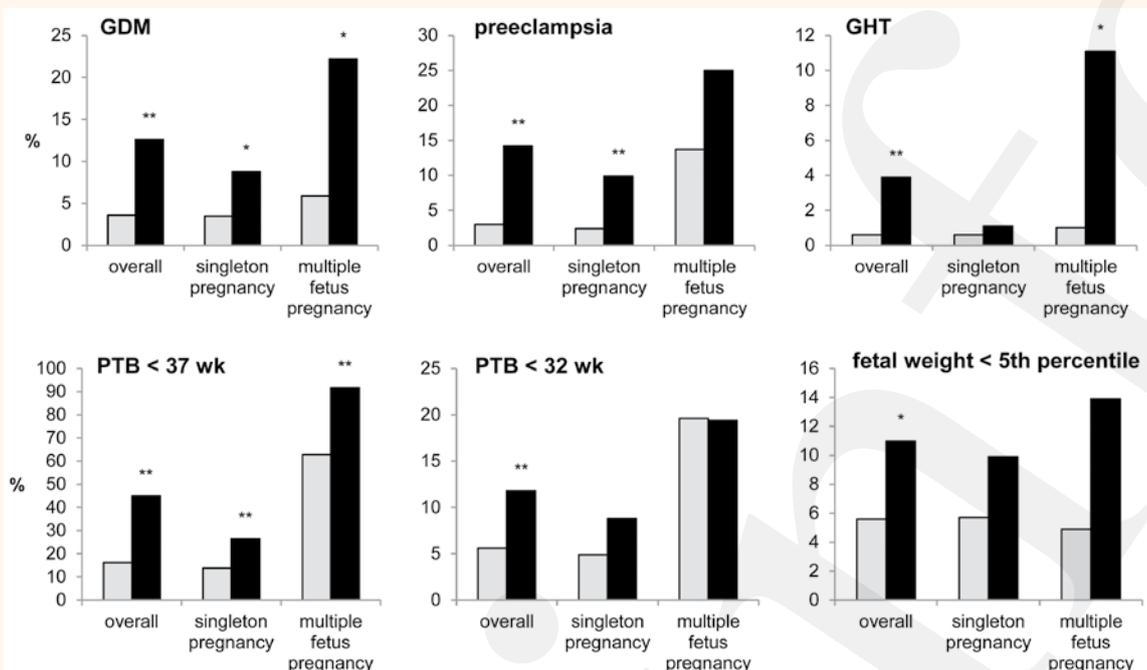


Abb. aus (20), mit Einverständnis des Verlags

Komplikationen der zweiten Schwangerschaftshälfte

Typische mütterliche Komplikationen höheren mütterlichen Alters sind **metabolische** (Diabetes mellitus, Gestationsdiabetes) und **hypertensive** (vorbestehende Hypertonie, Schwangerschaftshypertonie, Präeklampsie/HELLP) Probleme. So zeigte eine monozentrische Analyse von 177 VAMA Patientinnen in Israel ein signifikant häufigeres Auftreten von Schwangerschaftshypertonie (9% vs. 3%), Präeklampsie (11% vs. 2%) und Gestationsdiabetes (17% vs. 6%) (18). Eine Auswertung des schwedischen Geburtenregisters beschrieb bei VAMA Patientinnen die Risikoerhöhung für schwere Präeklampsie um 65%, das Risiko für Schwangerschaftshypertonie war 4.7-fach und für Gestationsdiabetes 6.4-fach erhöht (19). Am UniversitätsSpital Zürich wurden 127 VAMA Patientinnen verglichen mit 30-jährigen Patientinnen (20), wobei sich auch hier eine Erhöhung des Risikos für Schwangerschaftshypertonie (OR 6.5), Präeklampsie (OR 4.4), Gestationsdiabetes (OR 3.8), Gabe von Bluttransfusionen (OR 4.4) sowie verlängerter Hospitalisationsdauer >7 Tage (OR 3.4) zeigte. Die Subgruppenanalyse, aufgeteilt nach Einlings- und Mehrlings-Schwangerschaften, ist in Abb. 1 dargestellt.

Besonders schwere Komplikationen wie **mütterliches Versterben** können nur durch Auswertung grosser Datenbanken analysiert werden. So zeigte die Analyse von über 12 Mio. Entbindungen in den USA, dass VAMA im Vergleich zu mütterlichem Alter <35 Jahre mit höherem Risiko für Tod (OR 7.5), Myokardinfarkt (OR 9.1), akutem Herzversagen (OR 5.1), Lungenembolie (OR 3.4), tiefer Beinvenenthrombose (OR 3.2) und akutem Nierenversagen (OR 3.4) assoziiert war (16). In einer weltweiten Auswertung der Müttersterblichkeit war diese in Europa in der Gruppe der 20-24-jährigen bei 15/100000 und in der Gruppe der 45- bis 49-jährigen deutlich höher bei 190/100000 (21). VAMA ist mit einer erhöhten Rate an **Frühgeburten** und **geringem Geburtsgewicht** assoziiert (16,18-20). In Zürich hatten

Schwangere über 45 Jahre bei 26% der Einlings-Schwangerschaften und 92% der Mehrlings-Schwangerschaften eine Frühgeburt verglichen mit 14% und 63% in der Vergleichsgruppe der 30-jährigen, entsprechend einer Risikoerhöhung um den Faktor 2.3 bei Einlingen und um den Faktor 6.5 bei Mehrlingen (20) (Abb. 1). **Intrauterine Wachstumsretardierung** wurde bereits ab einem mütterlichen Alter von über 35 Jahren gehäuft beobachtet (22). Das Risiko für Small for gestational age in Patien-

Take-Home Message

- ◆ Frauen über 45 Jahre haben ein erhöhtes Risiko für verminderte Fertilität und wenn sie schwanger werden ein erhöhtes Risiko für Extrauterin gravidität, Spontanaborte, Chromosomen für Einzelgeburten ohne Aberrationen, Schwangerschaftshypertonie, Präeklampsie, Gestationsdiabetes, Plazenta praevia, mütterliches Versterben, Frühgeburt, geringes Kindsgewicht, Entbindung per Kaiserschnitt und IUFT.
- ◆ Über diese Risiken sind Frauen mit positivem Kinderwunsch zu informieren, insbesondere falls die Schwangerschaften bewusst aufgeschoben werden («social freezing»).
- ◆ Aufgrund des erhöhten Risikos an Chromosomenaberrationen sind im 1. Trimester die Möglichkeiten der Pränataldiagnostik zu besprechen.
- ◆ Ultraschall-Feindiagnostik bei 20 SSW empfiehlt sich bei älteren Patientinnen aufgrund eines fraglich erhöhten Risikos an (kardialen) fetalen Fehlbildungen und des definitiv erhöhten Risikos einer Plazenta praevia (insbesondere bei ART-induzierten Schwangerschaften).
- ◆ VAMA-Schwangerschaften sind als Risiko-Schwangerschaften anzusehen. Eine entsprechend spezialisierte Betreuung mit frühzeitiger Erkennung der Komplikationen ist essentiell.
- ◆ Aufgrund des erhöhten IUFT-Risikos in VAMA-Patientinnen, dies insbesondere bei Erstgebärenden und ab 39 SSW, soll die Einleitung ab 39 SSW mit der Patientin besprochen werden.

tinnen ab 45 Jahren ist 2.1–2.7 fach erhöht im Vergleich zu 30-jährigen Vergleichspatientinnen (19, 20). Aus diesem Grund empfehlen manche Autoren die sonographische Verlaufskontrolle des fetalen Gewichts. Die möglicherweise eingeschränkte uteroplazentare Perfusion (23) bei fortgeschrittenem mütterlichem Alter könnte ursächlich sein für die Gefahr des **Intrauterinem Fruchttods** (IUFT). Grosse Studien belegen die Assoziation von höherem mütterlichem Alter mit steigendem IUFT-Risiko (19, 24–26). Das Risiko für einen IUFT ist bei ≥ 45 -jährigen Patientinnen bis zu 3.8 mal höher im Vergleich zu 20- bis 29-jährigen Patientinnen (19), wobei Erstgebärende ein grösseres Risiko aufweisen als Mehrgebärende (26). Das Risiko für einen IUFT nach 37 SSW lag bei > 40 -jährigen Patientinnen bei 0.9% in Erstgebärenden und bei 0.3% in Multiparae (27). In der gleichen Studie wurde auch gezeigt, dass in der jeder Alterskategorie das Risiko für einen IUFT ab 39 SSW besonders ansteigt und das grösste Risiko bei 41 SSW liegt. Der Risiko-Anstieg war ab einem mütterlichen Alter von 35 Jahren besonders ausgeprägt: das IUFT-Risiko einer ≥ 40 -jährigen Schwangeren bei 39 SSW war gleich gross wie das einer 30-jährigen bei 41 SSW (Abb. 2).

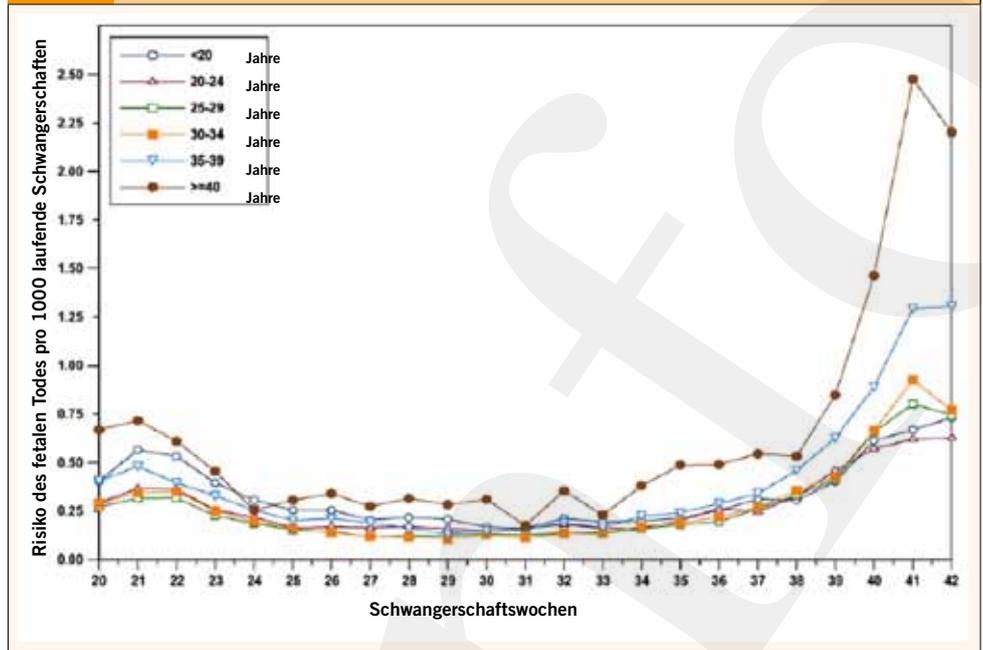
Zahlreiche Studien belegen die Assoziation von VAMA mit höherer Sectio-Rate (9,25), wobei dafür aber nicht immer rein medizinische Gründe anzunehmen sind. Gerade auch in Anbetracht des erhöhten IUFT-Risikos ab 39 SSW muss mit älteren Patientinnen oftmals die Einleitung besprochen werden. Dabei können uns die Ergebnisse einer randomisiert-kontrollierten Studie Mut machen: Bei ≥ 35 Jahre alten Erstgebärenden zwischen 39+0 und 39+6 SSW wurde entweder eingeleitet oder zugewartet. Es zeigten sich weder Unterschiede in der Sectio-Rate noch in der Rate an vaginal-operativen Entbindungen (28).

Dr. med. Christian Haslinger

Klinik für Geburtshilfe, UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstr. 10, 8006 Zürich
christian.haslinger@usz.ch

+ **Interessenskonflikt:** Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

ABB. 2 Risiko für Totgeburt bei Einzelgeburten ohne angeborene Anomalien entsprechend dem Gestationsalter, 2001–2002



(modifiziert nach (27))

Messages à retenir

- ◆ La femme de plus de 45 ans a un risque accru de fertilité diminuée, et une fois enceinte, un risque accru de grossesse extra-utérine, d'avortement spontané, de défaut de chromosomes prouvé pour les grossesses monofœtales, d'hypertension, de prééclampsie, de diabète gestationnel, de placenta praevia, de décès maternel, de naissance prématurée, d'enfant de faible poids, d'accouchement par la césarienne et de mort fœtale in utero.
- ◆ Les femmes désirant avoir des enfants doivent être informées sur ces risques, surtout si elles décident de reporter délibérément ce projet à plus tard (possibilité de «social freezing»).
- ◆ En raison du risque accru d'aberrations chromosomiques, l'existence et la faisabilité du diagnostic prénatal doivent être discutées au cours du premier trimestre.
- ◆ Un examen morphologique détaillée par échographie est recommandé à la 20^{ème} semaine de gestation chez les parturientes âgées en raison d'un risque potentiellement augmenté de malformations fœtales (surtout cardiaques) et d'un risque (assurément) accru de placenta praevia (en particulier en cas de grossesse obtenue par PMA).
- ◆ Les grossesses VAMA (very advanced age) sont à considérer comme des grossesses à risque. Une prise en charge spécialisée avec l'objectif de découvrir des complications le plus vite possible est essentielle.
- ◆ En raison du risque accru de mort in utero chez les parturientes VAMA (à partir de 39 semaines de grossesse et en particulier chez les primipares), la provocation de l'accouchement à 39 semaines est à discuter avec la patiente.

Literatur:

1. Lebendgeburten nach Alter der Mutter, nach Kantonen und Städten [Internet]. [cited 2017 Jun 16]. Available from: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/bevoelkerung/migration-integration/erwerb-schweizer-buergerrecht-doppel-buerger.assetdetail.104696.html>
2. Mills TA, Lavender R, Lavender T. "Forty is the new twenty": An analysis of British media portrayals of older mothers. *Sex Reprod Healthc Off J Swed Assoc Midwives*. 2015 Jun;6(2):88–94.
3. Lavender T, Logan J, Cooke A, Lavender R, Mills TA. "Nature makes you blind to the risks": An exploration of womens' views surrounding decisions on the timing of childbearing in contemporary society. *Sex Reprod Healthc Off J Swed Assoc Midwives*. 2015 Oct;6(3):157–63.
4. Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril*. 2015 May;103(5):1136–43.
5. Wunder D. Social freezing in Switzerland and worldwide—a blessing for women today? *Swiss Med Wkly*. 2013 Feb 27;143:w13746.
6. Crawford NM, Steiner AZ. Age-related infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015 Mar;42(1):15–25.
7. Rothman KJ, Wise LA, Sørensen HT, Riis AH, Mikkelsen EM, Hatch EE. Volitional determinants and age-related decline in fecundability: a general population prospective cohort study in Denmark. *Fertil Steril*. 2013 Jun;99(7):1958–64.
8. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1996 Oct;11(10):2217–22.
9. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol*. 2005 May;105(5 Pt 1):983–90.
10. Osborn JF, Cattaruzza MS, Spinelli A. Risk of spontaneous abortion in Italy, 1978–1995, and the effect of maternal age, gravidity, marital status, and education. *Am J Epidemiol*. 2000 Jan 1;151(1):98–105.
11. Storeide O, Veholmen M, Eide M, Bergsjø P, Sandvei R. The incidence of ectopic pregnancy in Hordaland County, Norway 1976–1993. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997 Apr;76(4):345–9.
12. Best KE, Rankin J. Is advanced maternal age a risk factor for congenital heart disease? *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016 Jun;106(6):461–7.
13. Goetzinger KR, Shanks AL, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Advanced Maternal Age and the Risk of Major Congenital Anomalies. *Am J Perinatol*. 2017 Feb;34(3):217–22.
14. Hollier LM, Leveno KJ, Kelly MA, McIntire DD, Cunningham FG. Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol*. 2000 Nov;96(5 Pt 1):701–6.
15. Gill SK, Broussard C, Devine O, Green RF, Rasmussen SA, Reefhuis J, et al. Association between maternal age and birth defects of unknown etiology: United States, 1997–2007. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012 Dec;94(12):1010–8.
16. Grotegut CA, Chisholm CA, Johnson LNC, Brown HL, Heine RP, James AH. Medical and obstetric complications among pregnant women aged 45 and older. *PLoS One*. 2014;9(4):e96237.
17. Wennberg AL, Opdahl S, Bergh C, Aaris Henningsen A-K, Gissler M, Romundstad LB, et al. Effect of maternal age on maternal and neonatal outcomes after assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2016 Oct;106(5):1142–1149.e14.
18. Yogeve Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Dec;203(6):558.e1–7.
19. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 2004 Oct;104(4):727–33.
20. Haslinger C, Stoiber B, Capanna F, Schäffer M-K, Zimmermann R, Schäffer L. Postponed pregnancies and risks of very advanced maternal age. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14330.
21. Nove A, Matthews Z, Neal S, Camacho AV. Maternal mortality in adolescents compared with women of other ages: evidence from 144 countries. *Lancet Glob Health*. 2014 Mar;2(3):e155–164.
22. Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol*. 2006 Jul;23(5):325–8.
23. Naeye RL. Maternal age, obstetric complications, and the outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1983 Feb;61(2):210–6.
24. Balayla J, Azoulay L, Assayag J, Benjamin A, Abenhaim HA. Effect of maternal age on the risk of stillbirth: a population-based cohort study on 37 million births in the United States. *Am J Perinatol*. 2011 Sep;28(8):643–50.
25. Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O'Neill SM, Mills T, Khashan AS. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PLoS One*. 2013;8(2):e56583.
26. Waldenström U, Cnattingius S, Norman M, Schytt E. Advanced Maternal Age and Stillbirth Risk in Nulliparous and Parous Women. *Obstet Gynecol*. 2015 Aug;126(2):355–62.
27. Reddy UM, Ko C-W, Willinger M. Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Sep;195(3):764–70.
28. Walker KF, Bugg GJ, Macpherson M, McCormick C, Grace N, Wildsmith C, et al. Randomized Trial of Labor Induction in Women 35 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016 Mar 3;374(9):813–22.