

Studie

Einfluss des maternalen Alters auf Schwangerschaft und Geburt

J. Kielmayer¹, M. Hall¹, O. Tayel¹, H. Leitner², S. Neururer², B. Maier¹

■ **Das zunehmend steigende maternale Alter wird als Risikofaktor für Komplikationen in Schwangerschaft und Geburt gewertet. Die im Folgenden vorgestellte retrospektive Studie untersuchte 575.039 Geburten im Zeitraum 2014–2020, wobei die Parameter Geburtsmodus, Geburtsgewicht, Schwangerschaftsdauer, Gestationsdiabetes, maternaler Body-Mass-Index, Prävalenz von intrauterinem, peri- und postpartalem Tod und Mehrlingschwangerschaft zur Untersuchung herangezogen wurden. Ab einem maternalen Alter von 35 Jahren konnte ein signifikant schlechteres Outcome für Mutter und Kind aufgezeigt werden.**

Das durchschnittliche maternale Alter zum Zeitpunkt der Geburt stieg in Österreich in den letzten 30 Jahren von 27,2 auf 31,5 Jahre (1). Der Anteil an mindestens 35-jährigen Müttern nahm laut Jahresbericht des Geburtenregisters Österreich (GRÖ) von 20,6% im Jahr 2008 auf 24,1% im Jahr 2019 signifikant zu (2). Rezente Studien beweisen einen negativen Einfluss eines maternalen Alters ≥ 35 Jahre (AMA) und >45 Jahre (VAMA). Damit einhergehend steigt die Inanspruchnahme von Reproduktionsmedizin. Im Jahr 2021 wurden in österreichischen In-vitro-Fertilisations(IVF)-Zentren 12.218 IVF-Versuche bei 7.609 Paaren durchgeführt, wobei 7,5% der nach IVF geborenen Kinder Mehrlinge waren. Laut GRÖ-Jahresbericht 2020 lag der Mehrlingsanteil unter allen Geburten in Österreich nur bei 1,4% (2, 3).

Die Prävalenz von Gestationsdiabetes (GDM) (4–11) und Adipositas (10, 12,

13) steigt signifikant mit dem maternalen Alter. Die Rate der primären und sekundären Sectiones nimmt zu, die vaginale Spontangeburtensrate sinkt (4, 6–8, 10, 11, 14, 15). Die Prävalenz von Fehlgeburten, intrauterinen Fruchttoden (IUFT) und peri- sowie postpartalen Kindstoden steigt (5, 6, 8, 14, 16–19). Es finden sich eine erhöhte Frühgeburtenrate (7, 8, 11, 14, 16) und häufiger erniedrigtes Geburtsgewicht (5, 8, 16, 20–23) sowie eine höhere Mehrlingsrate (10, 24).

Ziel dieser Studie ist, jene Ergebnisse anhand österreichischer Daten mit einer umfassenden Probandenzahl zu validieren.

Patientenkollektiv von 575.039 Geburten

Die Daten wurden anonymisiert über die Datenbank des GRÖ erhoben und analysiert. Es wurden retrospektiv multizentrisch 575.039 Geburten aller über 20-jährigen Mütter in Österreich eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.2014 und 31.12.2020 geboren haben. Als Ausschlusskriterium galt ein maternales Alter unter 20 Jahren. Es wurde die Auswirkung von AMA hinsichtlich oben genannter Variablen untersucht.

Die Population setzt sich aus vier Alterskohorten zusammen: 1. Vergleichsgruppe: 20–34 Jahre, 2. AMA-Gruppe: 35–40 Jahre, 3. AMA-Gruppe: 41–45 Jahre, 4. VAMA-Gruppe: >45 Jahre. Kohorte 1 wurde jeweils mit Kohorte 2, 3 und 4 ins Verhältnis gesetzt und verglichen.

Nicht jeder untersuchte Parameter wurde gleich verlässlich dokumentiert und dem GRÖ bekannt gegeben, weshalb sich die Fallzahlen in den jeweiligen Analysen geringfügig unterscheiden.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden qualitative Variablen als absolute und relative Häufigkeiten, quantitative Variablen als Median angegeben. Gruppenvergleiche wurden mittels χ^2 -Test, Kruskal-Wallis-Test oder Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. p-Werte $\leq 0,001$ wurden als statistisch signifikant erachtet. Die Bonferroni-Korrektur wurde bei multiplem Testen verwendet, wodurch sich ein Signifikanzniveau für Mehrfachvergleiche von 0,017 ergab.

Signifikant schlechtere Outcomes bei AMA- und VAMA-Müttern

In Hinblick auf alle oben genannten Parameter konnten statistisch signifikante Ergebnisse mit einem $p \leq 0,001$ erzielt werden.

Gestationsdiabetes

Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte in den beiden AMA- und der VAMA-Gruppe eine signifikant höhere Prävalenz von Gestationsdiabetes verzeichnet werden. Während unter den 20- bis 34-Jährigen nur 4,29% unter GDM litten, waren in der VAMA-Gruppe 7,60% betroffen (Tab. 1).

Gestationsdiabetes und BMI

Der maternale Body-Mass-Index (BMI) wurde als Confounding-Faktor gut vom GRÖ dokumentiert, weshalb jener in die Studie miteinbezogen werden konnte. Als Normalgewicht gilt ein BMI von 18,5–25. Bei einem Wert im Bereich von 25–29,9 wird von Übergewicht, bei 30–34,9 von Adipositas Grad I, bei 35–39,9 von Grad II sowie ab einem Wert >40 von Grad III gesprochen. Es konnte ein signifikanter Prävalenzanstieg von GDM bei adipösen Müttern nachgewiesen werden (Abb. 1). Während normalgewichtige Frauen nur eine 3,39%ige Wahrscheinlichkeit aufwiesen, an GDM zu erkranken, waren es 16,35%

¹ Klinik Ottakring, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Wien

² Geburtenregister Österreich, Innsbruck

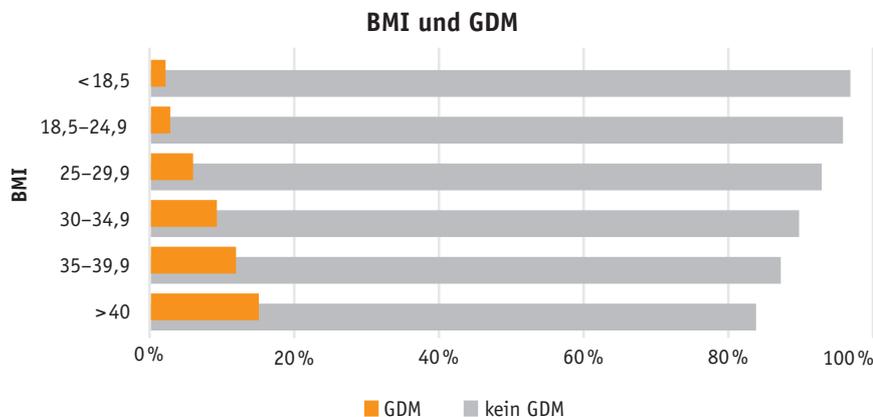


Abb. 1: Die Studie zeigte einen signifikanten Prävalenzanstieg von GDM bei adipösen Müttern.

für Mütter mit Adipositas Grad III. Zusammenfassend sind das steigende maternale Alter und ein BMI ≥ 25 als Risikofaktoren für GDM zu werten.

BMI und Alter

Als potenzieller Confounding-Faktor wurde der maternale BMI auf Verteilungsunterschiede in den jeweiligen Alterskohorten untersucht. Es konnte sowohl in den AMA- als auch der VAMA-Gruppe eine höhere Wahrscheinlichkeit für Übergewicht und Adipositas Grad I verzeichnet werden. Während 62,42 % der Vergleichsgruppe einen normalen BMI vorwiesen, fielen nur 53,03 % der VAMA-Mütter in diese Kategorie. Bei Müttern >45 Jahre sank die Wahrscheinlichkeit für Adipositas Grad III von 1,05 % auf 0,88 %.

Schwangerschaftsdauer

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Zunahme der Frühgeborenen (<37 . vollendete Schwangerschaftswochen (SSW)) in Verbindung mit AMA und VAMA in Kohorte 2, 3 sowie 4. Während die Vergleichskohorte 93,31 % termingeborene Kinder (37.–42. vollendete SSW) vorwies, waren es in der VAMA-Kohorte nur 79,31 % (Tab. 1).

Geburtsmodus

AMA und VAMA gingen mit einem signifikant verminderten Prozentsatz an Spontangeburt einher. Während in der Vergleichsgruppe 64,64 % der Mütter spontan gebären, waren es in der VAMA-Kohorte lediglich 26,28 %. Die Zahl der primären Sectiones stieg von 12,97 % in

Gruppe 1 auf 47,55 % in Gruppe 4 (Tab. 1). Es zeigte sich eine sinkende Rate an vaginal operativen Geburten (Vakuum- sowie Forzepsentbindungen und Beckenendlagegeburten).

Geburtsgewicht

Die erhöhte Prävalenz von erniedrigtem (LBW = <2.500 g), sehr erniedrigtem (VLBW <1.500 g) sowie extrem erniedrigtem (ELBW <1.000 g) Geburtsgewicht bei AMA und VAMA konnte in allen Kohorten signifikant dargestellt werden. Während unter den 20- bis 35-Jährigen nur 0,53 % der Mütter Kinder <1.000 g gebären, waren es innerhalb der >45 -Jährigen 2,37 %. VAMA-Mütter hatten eine 12,68%ige Wahrscheinlichkeit, ein Kind mit einem Geburtsgewicht von 2.001–2.500 g zu gebären, in der Vergleichskohorte lag jene bei 4,02 %. Nur 73,23 % der >45 -Jährigen gebären ein Kind mit Normalgewicht (2.500–4.000 g), unter den <35 -jährigen Müttern waren es 85,35 %.

Kindstod

Nach GRÖ-Definition wird bis zum Zeitpunkt des Blasensprungs oder geburtswirksamer Wehen bei einem kindlichen Gewicht ≥ 500 g vom präpartalen Kindstod gesprochen. In diese Gruppe werden sowohl Fehlgeburten als auch intrauterine Fruchttode miteinbezogen. Als peripartal gilt jener Kindstod im Rahmen der Geburt. Innerhalb der ersten Lebenswoche wird vom postpartalen Kindstod gesprochen. Sowohl der prä- als auch der postpartale Kindstod traten signifikant häufiger in den AMA-Grup-

GYNÄKOLOGEN
PHARMA TREND

Das **innovativste**
Produkt®
Top1
2022

Slinda®

**Estrogenfreie
Drospirenon Pille**

24/4 Einnahmeschema

EX/SLIND01203/September/2022



slinda.de

Exeltis
Rethinking healthcare

Slinda 4mg Filmtabletten. Verschreibungspflichtig. **Zus.:** 1 weiße, wirkstoffh. Filmtabl. Enth.: 4mg Drospirenon. 1 grüne Placebo Filmtabl. enth. keinen Wirkst. **Sonst. Bestandt.:** wirkstoffh. Tbl.: mikrokr. Cellulose, Lactose, hochdisp. Siliziumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.], Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum. Placebo: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K 30, hochdisp. Siliziumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.], Hypromellose, Triacetin, Polysorbat 80, Titandioxid (E 171), Indigokarmin-Aluminiumsalz (E 132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). **Anwend.:** Kontrazeption. **Gegenanz.:** Überempfindl. geg. d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandt., aktive ven. thromboemb. Erkr., früh. od. akt. best. schw. Lebererkr. bis zur Normalis. d. Leberfunktionswerte, schw. Niereninsuff. od. akut. Nierenversagen, best. od. vermut. Geschlechtsormonabh. Malignome, nicht abgekl. vagin. Blutungen. **Nebenw.:** *Häufig:* verm. Libido, Stimmungsschwank., Kopfschm., Übelkeit, Bauchschm., Akne, Brustbeschw., Metrorrhagie, vag. Blut., Dysmenorrhoe, unregelm. Blut., Gewichtszun. *Gelegentl.:* Vagin. Infekt., Uterine Leiomyome, Anämie, Überempfindlichkeitsreakt., Appetitzun., Hyperkaliämie, Angstzust., Depression, depress. Stimmung, Schwindel, Hitzewallung., Hypertens., Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Haarausfall, extrem. Schwitzen, Hautausschlag, Seborrhoe, Pruritus, Dermatitis, Amenorrhoe, Menstruationsstör., Unterleibschm., Ovarialzyste, Vulvovag. Trockenheit, vagin. Ausfluss, Müdigk., periph. Ödeme, erh. Lebertransaminasen-Werte, erh. Bilirubin-Wert, erh. Kreatin-Phosphokinase-Wert, erh. Gamma-Glutamyltransferase-Wert, erh. Triglycerid-Wert. *Selten:* Kontaktlinsenunverträglichk., Polyurie, Zyste in d. Brust, zervikale Dysplasie, Galaktorrhoe, Vulvovagin. Pruritus, Gewichtsabnahme. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Zul.-Inhaber:** Exeltis Germany GmbH, Adalperstraße 84, 85737 Ismaning, Deutschland, Tel.: +49 89 4520529-0. **Stand d. Information:** Mai 2021.

Einfluss des maternalen Alters auf Gestationsdiabetes, Geburtsmodus und Schwangerschaftsdauer

Altersgruppe Mütter	Gestationsdiabetes		Geburtsmodus				Schwangerschaftsdauer in Wochen bei Geburt				
	nein/miss	ja	spontan	vag-op.	prim. S.	sek. S.	<24	24–27	28–33	34–36	≥37
20–34 Jahre	420.536	18.839	283.769	34.538	56.930	63.786	615	1.362	6.225	21.141	409.243
in %	95,71	4,29	64,64	7,87	12,97	14,53	0,14	0,31	1,42	4,82	93,31
35–40 Jahre	112.724	6.669	68.874	7.738	23.485	19.192	196	474	2.170	6.655	109.677
in %	94,41	5,59	57,74	6,49	19,69	16,09	0,16	0,40	1,82	5,58	92,03
41–45 Jahre	14.216	1.094	7.468	839	4.245	2.750	35	77	399	1.089	13.676
in %	92,85	7,15	48,80	5,48	27,74	17,97	0,23	0,50	2,61	7,13	89,53
>45 Jahre	888	73	252	31	456	220	3	14	53	128	759
in %	92,40	7,60	26,28	3,23	47,55	22,94	0,31	1,46	5,54	13,38	79,31
Total	548.364	26.675	360.363	43.146	85.116	85.948	849	1.927	8.847	29.013	533.355
in %	95,36	4,64	62,72	7,51	14,81	14,96	0,15	0,34	1,54	5,05	92,92

miss = Miteinschluss potenziell nicht vollständig erhobener Fälle; vag-op. = vaginal operativ; prim. S. = primäre Sectio; sek. S. = sekundäre Sectio, p-Wert <0,001

Tab. 1: Die Raten von Gestationsdiabetes, Sectiones und Frühgeburten stiegen mit dem Alter.

pen und der VAMA-Gruppe auf. Der peripartale Tod fand sich am häufigsten in der Gruppe der 41- bis 45-Jährigen. Bei über 45-Jährigen wurde in diesem Zeitraum kein peripartaler Todesfall verzeichnet. Während die Überlebensrate der Kinder sieben Tage nach der Geburt in der Vergleichskohorte 99,5% betrug, waren es in der AMA-Gruppe der 35- bis 40-Jährigen 99,16%. in der VAMA-Kohorte lag der Prozentsatz nur mehr bei 98,77%.

Mehrlingsschwangerschaft

Hinsichtlich der Prävalenz von Mehrlingsschwangerschaften konnte eine deutliche Überrepräsentation in den AMA-Kohorten sowie der VAMA-Kohorte belegt werden. Während die 20- bis 34-jährigen Mütter in 98,59% der Fälle Einlinge auf die Welt brachten, waren es bei den über 45-jährigen lediglich 90,11%. Die Wahrscheinlichkeit für Zwillinge stieg von 1,39% in Kohorte 1 auf 9,37% in Kohorte 4. Die Drillingswahrscheinlichkeit lag in Gruppe 1 bei 0,02%, in Gruppe 4 bei 0,52%.

Ausblick in die Zukunft

Die Ergebnisse dieser Studie decken sich mit mehreren für die Literaturre-

cherche herangezogenen Studien. Jedoch werden auch zahlreiche Ursachen sowie Confounding-Faktoren für schlechtere AMA- und VAMA-Outcomes diskutiert, die in diese Studie nicht mit eingeschlossen werden konnten. Nachfolgend werden einige wichtige thematisiert.

GDM geht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Polyhydramnions sowie einer Makrosomie einher, was die Spontangeburtensrate beeinträchtigen kann (25). Als Ursachen für die erhöhte Rate an Sectiones bei AMA-Müttern werden unter anderem die Insuffizienz des alternden Myometriums sowie eine erniedrigte Anzahl an Oxytocinrezeptoren diskutiert (26). Ebenfalls könnte die Entscheidungsfindung des Gesundheitspersonals und der Mutter in Bezug auf den Geburtsmodus je nach maternalem Alter differieren. Schlechte Bildungs-, Entwicklungs- und sozioökonomische Standards stellen Risiken für die Frühgeburtlichkeit dar (27). Hinsichtlich der steigenden Prävalenz von Kindstoden bei AMA-Müttern wird eine placentare Insuffizienz aufgrund vaskulärer Faktoren als Ursache diskutiert (19). Aufgrund altersassoziierter Veränderungen der Oozyte und des Spindel-

apparats kommt es gehäuft zu Spontanaborten und Aneuploidien. Es finden sich signifikant bessere Outcomes bei AMA-Müttern, die Spenderoozyten anstelle einer Spontankonzeption erhalten haben (28, 29). Die vermehrte Follikelreifung durch die gesteigerte FSH-Ausschüttung bei AMA-Müttern wird als Ursache für die Erhöhung der Mehrlingsschwangerschaftsrate diskutiert (24). Auch nach Inanspruchnahme von Reproduktionsmedizin kann ein schlechteres maternales und kindliches Outcome nachgewiesen werden, was als Confounder berücksichtigt werden sollte, da die Inanspruchnahme mit dem maternalem Alter steigt (30). Einige Studien weisen eine höhere Wahrscheinlichkeit für Makrosomie nach (31), während in der aktuellen Studie die Wahrscheinlichkeit bei Müttern über 45 Jahren deutlich zurückging.

Als Stärke dieser Studie sind die breit gefächerten Einschlusskriterien in Bezug auf den Populationsumfang sowie die untersuchten Variablen anzusehen. Somit stand eine heterogene Population zur Verfügung, wodurch ein Miteinbeziehen verschiedenster Subgruppen möglich war. Als Schwäche dieser Studie gilt das wenige Miteinbeziehen

von Confounding-Faktoren aufgrund mangelnder Dokumentation. Den Faktoren paternales Alter (20, 32), maternale Lipidprofile (13) sowie dem Rauchverhalten (33) konnte in anderen Studien ebenfalls ein Einfluss auf das kindliche Outcome zugeschrieben werden. Auch Pathologien wie Präeklampsie (8) und Placenta praevia (11) sowie maternaler Tod im Rahmen der Geburt (16) stehen mit AMA in Zusammenhang. Außerdem findet sich eine höhere Prävalenz von intrauterinem Minderwuchs sowie von Kindern, deren Gestationsalter < 10. Perzentile lag (5, 8, 20–23). Da diese Studie keinerlei Finanzierung erhielt, bestand kein Conflict of Interest.

Aufgrund gesellschaftsbedingt veränderter sozioökonomischer Faktoren der Mütter sowie durch den Fortschritt in der Medizin und die steigende Inanspruchnahme von Reproduktionsmedizin ergibt sich die Notwendigkeit der

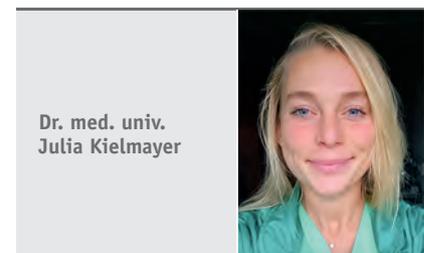
Erforschung pathophysiologisch zugrunde liegender Prozesse zur zukünftigen Vermeidung sowie Verringerung assoziierter Komplikationen in der Schwangerschaft und während der Geburt. Es bedarf einer frühen Identifikation von Risikoschwangerschaften und der Durchführung maternaler Überwachung, um rechtzeitig eine adäquate Aufklärung durchführen und therapeutische Interventionen ermöglichen zu können. Die Entwicklung eines sinnvollen Screeningtests mit Algorithmen, die mütterliche Charakteristika sowie biophysikalische und biochemische Marker kombinieren und unter der Miteinbeziehung der zahlreichen Confounding-Faktoren eine individualisierte Risikoeinschätzung ermöglichen, wäre ein möglicher Lösungsansatz.

Literatur

Bei den Autoren oder in der Online-Version des Beitrags unter www.frauenarzt.de

Korrespondenzadresse:

Dr. med. univ. Julia Kielmayer
Ausbildungsärztin
Klinik Ottakring
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe
Montleartstraße 37
1160 Wien, Österreich
julia.kielmayer@gesundheitsverbund.at



Dr. med. univ.
Julia Kielmayer

Der Baustein für die Vaginalflora¹

- Zur Regeneration und Stabilisierung des natürlich sauren pH-Wertes
- Lindert vermehrten Scheidenausfluss und unangenehmen Geruch²
- Beugt wiederkehrender bakterieller Vaginose und Harnwegsinfekten vor
- Gebrauchsfertige Applikatoren zur hygienischen Anwendung

Aus KadeFungin®
Milchsäurekur
wird KadeFlora®
Milchsäurekur³

Neuer Name
Neue PZN⁴



¹ Säuert sofort an

² In Folge einer bakteriellen Vaginose

³ Rezeptur und Preis bleiben unverändert. In der Übergangszeit können beide PZNs abverkauft werden.

⁴ Neue PZN: 18006664