

## Risikoassessment für Präeklampsie

**INSELSPITAL**  
UNIVERSITÄTSPITAL BERN  
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE  
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Dr. med. Beatrice Mosimann  
Oberärztin Frauenklinik Inselspital Bern

**Frauen KLINIK MATERNITÉ**

Universitätsklinik für Frauenheilkunde



## Hintergrund

- Inzidenz von Präeklampsie: 2-3%
- Komplikationen von PE
  - in Entwicklungsländern immer noch eine Hauptursache maternaler und fetaler Morbidität und Mortalität
  - MBRRACE-UK Report 2016: <1/Mio maternale Todesfälle in entwickelten Ländern
  - Erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Komplikationen nach PE
- Therapie
  - bisher existiert keine Therapie, hingegen gibt es Prävention
  - Niedrigdosiertes Aspirin reduziert das Risiko von PE in Hochrisikoschwangerschaften

Risikoassessment für Präeklampsie / XXIV Diagnostik Symposium  
Schaan, 8.3.18 2

## Aspirin vor 16 SSW\*

PE	RR 0.47 (-53%)
PE (<34 Wochen)	RR 0.09 (-91%)
Schwangerschaftshypertonie	RR 0.62 (-38%)
Frühgeburt	RR 0.22 (-78%)
IUWR	RR 0.44 (-56%)
Late onset PE	RR 0.98 (NS)

(\*Risikofrauen)

Bujold E et al. BJOG 2010;116:402-14.  
Roberg S et al. Fetal Diagn Ther 2012;31:141-6.

Risikoassessment für Präeklampsie / XXIV Diagnostik Symposium  
Schaan, 8.3.18 3

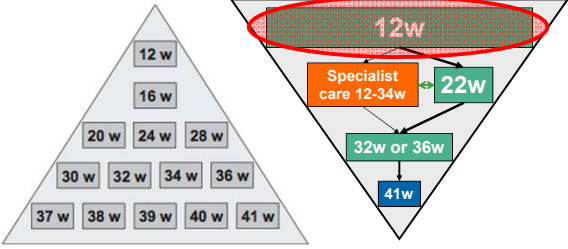
## Aspirin – neueste Metaanalyse

Study or Subgroup	Femurs aspirin, n/N	Control, n/N	Weight	Risk Ratio, M-H, Random, 95% CI	Risk Ratio, M-H, Random, 95% CI
<b>&lt; 16 weeks &lt; 300 mg</b>					
Truog 2002	6/148	1/46	4.7%	0.33 [0.01, 0.96]	
Orvaschel 2005	6/73	2/43	6.7%	0.32 [0.06, 1.38]	
Chen 2012	1/58	1/54	1.0%	0.68 [0.01, 1.62]	
Shih 2010	1/120	4/124	1.5%	1.27 [0.34, 4.42]	
Zhou 2012	4/118	1/114	4.0%	0.27 [0.05, 0.79]	
Collins 1998	12/202	17/200	3.3%	0.68 [0.31, 1.42]	
Carroll 1998	30/333	37/330	10.0%	1.03 [0.64, 1.62]	
Subtotal (95% CI)	60/360	50/374	33.6%	0.59 [0.26, 1.31]	
Test for overall effect: $I^2 = 0.16$ ; Heterogeneity: $I^2 = 0.0$					
<b>&lt; 16 weeks &lt; 300 mg</b>					
Salmonson 2011	6/199	2/50	6.8%	0.10 [0.00, 2.06]	
Alpar 1994	2/34	1/21	0.9%	0.09 [0.01, 1.62]	
Tranquilli 2017	2/40	1/21	1.2%	0.88 [0.17, 20.21]	
Wells 2013	1/51	0/50	1.3%	0.29 [0.01, 1.62]	
Kahn 2011	1/32	0/30	0.8%	0.11 [0.01, 0.80]	
JOHNS 2017	11/786	10/827	6.4%	0.18 [0.09, 0.72]	
Subtotal (95% CI)	17/1145	17/1114	14.5%	0.31 [0.15, 0.57]	
Test for overall effect: $I^2 = 0.00$ ; Heterogeneity: $I^2 = 0.0$					
<b>&lt; 16 weeks &gt; 300 mg</b>					
Shih 1993	26/1195	15/1175	7.8%	1.09 [0.53, 2.17]	
Collins 1998	18/2016	18/2049	10.2%	0.94 [0.51, 1.30]	
Carroll 1998	182/941	95/920	33.3%	1.04 [0.86, 1.20]	
Subtotal (95% CI)	186/1452	114/1144	50.8%	1.00 [0.86, 1.16]	
Test for overall effect: $I^2 = 0.00$ ; Heterogeneity: Not applicable					
<b>&gt; 16 weeks &lt; 300 mg</b>					
Yu 2003	27/276	11/278	10.2%	0.88 [0.54, 1.41]	
Subtotal (95% CI)	27/276	11/278	10.2%	0.88 [0.54, 1.41]	
Test for overall effect: $I^2 = 0.00$ ; Heterogeneity: Not applicable					
<b>&gt; 16 weeks</b>					
deGroot 2005 (95% CI)	8/2832	14/2817	6.3%	0.37 [0.24, 0.56]	
JOHNS 1999 (95% CI)	11/476	16/494	2.4%	0.84 [0.41, 1.70]	
Subtotal (95% CI)	21/2384	30/2311	13.9%	0.72 [0.41, 1.20]	
Test for overall effect: $I^2 = 0.25$ ; Heterogeneity: $I^2 = 0.0$					
<b>Total (95% CI)</b>					
	271/1946	102/1941	100.0%	0.62 [0.45, 0.87]	
Test for overall effect: $I^2 = 0.00$ ; Heterogeneity: $I^2 = 1.7%$					

Roberg S et al. AJOG 2017; epub ahead of print

Risikoassessment für Präeklampsie / XXIV Diagnostik Symposium  
Schaan, 8.3.18 4

## Screenen für Präeklampsie



Nicolaides KH. Fetal Diagn Ther 2011;29:183-96

Risikoassessment für Präeklampsie / XXIV Diagnostik Symposium  
Schaan, 8.3.18 5

## NICE Empfehlungen für Aspirin ab der 12. SSW bis zur Geburt

- **Hohes Risiko:**
  - Hypertensive Erkrankung in einer früheren SS
  - Chronische Nierenerkrankung
  - Autoimmunerkrankungen wie SLE oder APS
  - DM
  - Chronische Hypertonie
- **Mittleres Risiko:  $\geq 2$  der folgenden Risikofaktoren**
  - erste SS oder Intervall zur letzten SS > 10 Jahre
  - Alter über 40
  - BMI > 35
  - Familienanamnese für PE
  - Mehrlinge

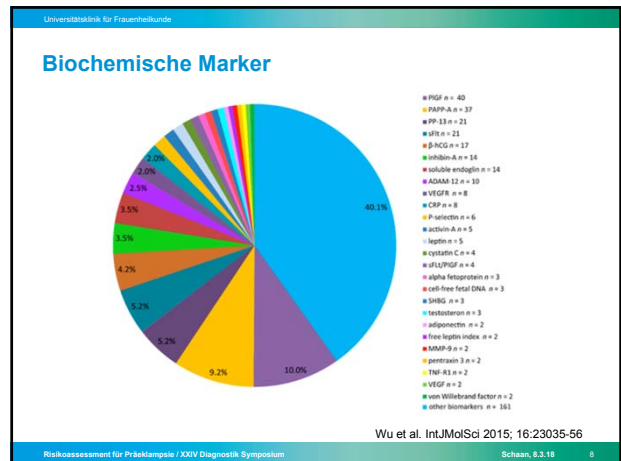
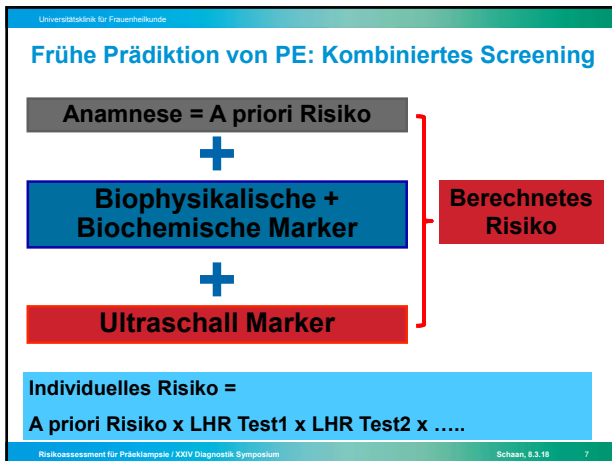
GA	DR
<32 SSW	41%
<37 SSW	39%
$\geq 37$ SSW	34%

FPR 10.2%

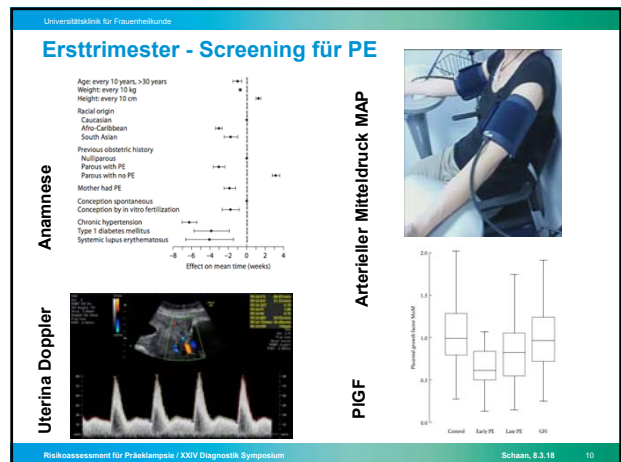
O'Gorman N et al. UOG 2017; 49:756-60.

Screening Methode	Detektionsrate		
	PE SSW <34	PE SSW <37	PE SSW $\geq 37$
Maternale Faktoren	58%	50%	38%

Risikoassessment für Präeklampsie / XXIV Diagnostik Symposium  
Schaan, 8.3.18 6



- Universitätsklinik für Frauenheilkunde
- ## Biophysikalische Marker - Beispiele
- Arterieller Mitteldruck – MAP
  - Herzparameter:
    - Cardiac output (CO)
    - Periphere vaskuläre Resistenz (TPR)
- ## Ultraschall- Marker - Beispiele
- Pulsatility index der A. uterinae (Uta PI)
  - Pulsatility index der A. iliacae internae
  - Plazentavolumen
  - Plazentaperfusion
- Risikoassessment für Präeklampsie / XXIV Diagnostik Symposium Schaan, 8.3.18 9



Universitätsklinik für Frauenheilkunde

## Screening-Tests

- Barcelona:
  - <http://medicinafetalbarcelona.org/calc/>
  - Anamnese: zusätzlich erfasst werden Nierenerkrankungen und Koagulopathien
  - Biochemie: PIGF wird nicht gemessen
- FMF London
  - <http://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia>
  - Anamnese: APS, SLE, Konzeptionsmodus und Familienanamnese
  - Biochemie: inklusive PIGF

Risikoassessment für Präeklampsie / XXIV Diagnostik Symposium Schaan, 8.3.18 11

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Screening test	FPR %	PE <34 weeks (n = 214)		PE <37 weeks (n = 568)		PE <42 weeks (n = 1,426)	
		risk cutoff	detection n (%)	risk cutoff	detection n (%)	risk cutoff	detection n (%)
Maternal characteristics	5.0	1:93	78 (35.5)	1:35	186 (32.7)	1:9	419 (29.4)
	10.0	1:143	108 (50.5)	1:51	246 (43.3)	1:12	574 (40.3)
Uterine artery PI	5.0	1:88	127 (59.3)	1:31	227 (40.0)	1:9	445 (31.2)
	10.0	1:164	161 (75.2)	1:52	313 (55.1)	1:12	602 (42.2)
MAP	5.0	1:88	125 (58.4)	1:31	250 (44.0)	1:8	532 (37.3)
	10.0	1:159	156 (72.9)	1:52	337 (59.3)	1:12	763 (53.5)
PAPP-A	5.0	1:88	93 (43.6)	1:33	212 (37.3)	1:9	449 (31.5)
	10.0	1:151	117 (54.7)	1:52	274 (48.2)	1:12	601 (42.1)
PLGF	5.0	1:95	127 (59.3)	1:33	232 (40.8)	1:9	415 (29.1)
	10.0	1:170	155 (72.4)	1:55	309 (54.4)	1:12	572 (40.1)
Uterine artery PI and MAP	5.0	1:96	171 (79.9)	1:31	310 (54.6)	1:7	498 (34.9)
	10.0	1:197	192 (89.7)	1:57	406 (71.5)	1:12	807 (56.6)
PAPP-A and PLGF	5.0	1:101	129 (60.3)	1:34	243 (42.8)	1:9	433 (30.4)
	10.0	1:181	159 (74.3)	1:56	317 (55.8)	1:12	582 (40.8)
Uterine artery PI, MAP and PAPP-A	5.0	1:105	175 (81.8)	1:26	298 (52.5)	1:7	514 (36.0)
	10.0	1:216	198 (92.5)	1:65	424 (74.6)	1:12	811 (59.9)
Uterine artery PI, MAP and PLGF	5.0	1:126	187 (87.4)	1:36	344 (60.6)	1:8	536 (37.6)
	10.0	1:261	205 (95.8)	1:67	439 (77.3)	1:12	755 (52.9)
Uterine artery PI, MAP, PAPP-A and PLGF	5.0	1:128	200 (93.4)	1:36	347 (61.1)	1:8	539 (37.8)
	10.0	1:269	206 (96.3)	1:67	435 (76.6)	1:12	764 (53.6)

Akolekar R et al. Fet Diagn Ther 2013;33:8-15

Risikoassessment für Präeklampsie / XXIV Diagnostik Symposium Schaan, 8.3.18 12

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

## Arterieller Mitteldruck (MAP):

- Empfehlung der NHFA (National Heart foundation of Australia)
  - bilateral im Minutenabstand messen bis:
    - der systolische BD <10mmHg
    - und der diastolische BD <6mmHg variiert
- FMF London: 24'142 Einkind-Schwangerschaften:
  - 48.1% erreichen die Kriterien nach 2 Messungen
  - 1.8% erreichen die Kriterien erst nach ≥5 Messungen


	AUROC (95% CI)	DR (95%CI) für FPR von 10%
NHFA	0.773 (0.768-0.778)	42.3 (38.2-46.4)
Mean R+L 1. Messung	0.766 (0.760-0.771)	41.1 (37.0-45.2)
Mean R+L 1.&2. Messung	0.771 (0.766-0.777)	42.8 (38.7-46.9)

Poon LYC et al. FDT 2012; 31:42-8

Risikoassessment für Präeklampsie / XXIV Diagnostik Symposium Schaan, 8.3.18 13

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

## Mean arterial pressure (MAP) mit 11-14 SSW



- Methode:** In Ruhe, Arme auf Herzhöhe
- Manschette:** Klein (<22 cm), normal (22-32 cm) oder gross (33-42 cm), je nach Oberarmumfang
- Beide Arme:** Mittelwert von 2 Messungen bds

**Box 1.** Automated devices validated for use in pregnancy (including pre-eclampsia)

- OMRON MIT Elite
- OMRON MIT
- OMRON Hiem 705CP
- OMRON M7
- Microlife WatchBP Home
- Microlife BP 38TO-A
- Microlife BP 3AS1-2
- Welch Allyn Spot Vital Signs
- Dinamap ProCare 400

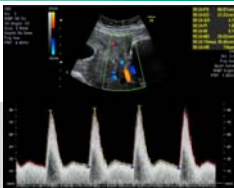
[http://www.dableducational.org/sphygmomanometers/devices\\_T\\_clinical.html#CinTable](http://www.dableducational.org/sphygmomanometers/devices_T_clinical.html#CinTable)

Nathan HL et al. The obstetrician and gynecologist 2015; 17:91-8.

Risikoassessment für Präeklampsie / XXIV Diagnostik Symposium Schaan, 8.3.18 14

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

## PI Aa. uterinae



Transabdominaler Ultraschall

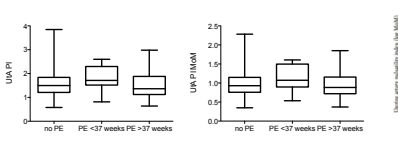
- Identifikation der Aa uterinae:**
  - Sagittalschnitt durch die Zervix
  - Farbdoppler
  - Sonde leicht nach rechts/links drehen
  - Aa. Uterinae auf Höhe des inneren MMs
- Sample gate:** 2 mm
- Insonationswinkel:** < 30°
- PSV:** > 60 cm/s
- Mean PI:** Mittelwert der PIs (links + rechts / 2)

Fmf London, Uta-Doppler mit 12 Wochen

Risikoassessment für Präeklampsie / XXIV Diagnostik Symposium Schaan, 8.3.18 15

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

## Performance des Uterina-Dopplers



Plasencia W et al. UOG 2007; 30:742-9

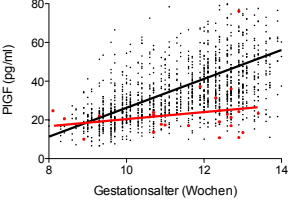
**Einflussfaktoren:**

- Pro cm Abstand vom inneren MM reduzieren sich der PI und die systolische Maximalgeschwindigkeit um 7-8%
  - Chaemsaitong P et al. J Mat Fet Neo Med 2017; epub ahead of print
  - Ridding G et al. FDT 2015; 37:310-5.
- Regelmässiges Training und Feedback verbessern die Messung
  - Ridding G et al. UOG 2015; 46:299-305

Risikoassessment für Präeklampsie / XXIV Diagnostik Symposium Schaan, 8.3.18 16

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

## PIGF-Bestimmung ist abhängig vom Gestationsalter



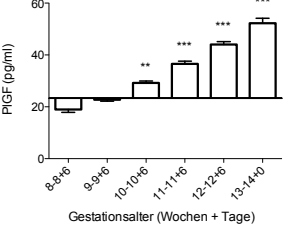
	Ohne PE	PE vor 37 SSW
Mean ± SD	36.5 ± 20.7	23.3 ± 13.3
Korrelation mit GA		
- p	<0.0001	0.66
- r	0.60	0.09

- 24 Schwangerschaften mit PE vor 37 SSW im Vergleich mit 1402 Schwangerschaften mit Lebendgeburten, Kindsgewicht >5%ile
- PIGF-Bestimmung zwischen 8+0 und 14+0 SSW

Risikoassessment für Präeklampsie / XXIV Diagnostik Symposium Schaan, 8.3.18 17

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

## Ideales Gestationsalter zur Bestimmung von PIGF



- PIGF differenziert ab 10+0 SSW zwischen früher PE und unauffälligem Verlauf der Schwangerschaft

GA	n	PIGF (mean ± SD)	Vergleich zu PE <37 SSW
8+0 to 8+6	34	19.0 ± 6.4	ns
9+0 to 9+6	269	22.7 ± 9.1	ns
10+0 to 10+6	265	29.2 ± 11.5	0.001
11+0 to 11+6	230	36.6 ± 15.9	<0.0001
12+0 to 12+6	406	44.0 ± 21.9	<0.0001
13+0 to 14+0	198	52.3 ± 26.7	<0.0001

Risikoassessment für Präeklampsie / XXIV Diagnostik Symposium Schaan, 8.3.18 18

### Interne und externe Validation des FMFAlgorithmus

- Der Screeningtest wurde in einer Population von **58'884** Schwangeren entwickelt und dann in **35'948** Schwangerschaften getestet:
  - 75% PE vor 37 SSW
  - 47% PE > 37 SSW

O'Gorman N et al. AJOG 2016; 214:103.e1-12.

- Der Algorithmus wurde in Australien in 3'066 Schwangerschaften getestet:

Screening test	FPR %	PE <34 weeks (n = 214)		PE <37 weeks (n = 568)		PE <42 weeks (n = 1,426)	
		risk cutoff a (%)	sensitivity a (%)	risk cutoff a (%)	sensitivity a (%)	risk cutoff a (%)	sensitivity a (%)
Maternal characteristics	5.0	1.93	78 (35.3)	1.35	186 (32.7)	1.9	419 (29.4)
Uterine artery PI, MAP and PAPP-A	10.0	1.43	108 (50.3)	1.51	246 (43.3)	1.12	324 (22.7)
Uterine artery PI, MAP and PAPP-A	5.0	1.105	175 (80.5)	1.06	299 (52.6)	1.7	314 (21.9)
Uterine artery PI, MAP and PAPP-A	10.0	1.216	167 (77.5)	1.65	421 (74.4)	1.12	314 (21.9)

Park F et al. Aust N Z J Obs Gyn 2013; 53:532-9.

- Der Algorithmus wurde in einer internationalen Multizenterstudie validiert:
  - 6 Länder; 13 Zentren; 8'775 Schwangere

	PE < 32 SSW	PE < 37 SSW	PE am Termin
	100	75	38

O'Gorman N et al. UOG 2017; epub ahead of print

Risikoassessment für Präeklampsie / XXIV Diagnostik Symposium | Schaan, 8.3.18 | 19

### Validation bei uns in der Schweiz

First trimester combined screening for preeclampsia and small for gestational age – a single centre experience and validation of the FMF screening algorithm

Mosimann Beatrice<sup>1</sup>, Pfiffner Chantal<sup>2</sup>, Amylidi-Mehr Sofia<sup>3</sup>, Risch Lorenz<sup>2</sup>, Surbek Daniel<sup>3</sup>, Raio Luigi<sup>3</sup>

	FMF London		Unsere Daten	
	Risiko cutoff	DR	DR (%)	Cutoff bei FPR 10%
PE <34 SSW	1:269	96.3%	4/4 (100%)	1:257
PE <37 SSW	1:67	76.6%	6/7 (85.7%)	1:63
PE <42 SSW	1:12	53.6%	14/25 (56.0%)	1:11

SMW 2017;147:w14498

Risikoassessment für Präeklampsie / XXIV Diagnostik Symposium | Schaan, 8.3.18 | 20

### Performance des Screenings

Screen positive Rate 10%

Screening Methode	Detektionsrate		
	PE SSW <34	PE SSW <37	PE SSW >37
Maternale Faktoren	58%	50%	38%
Maternale Faktoren plus:			
MAP	65%	60%	43%
MAP, UTPI	80%	70%	44%
MAP, PLGF	85%	73%	47%
MAP, UTPI, PLGF	90%	75%	47%

PAPP-A und sFlt-1 verbessern das Screening nicht weiter

https://fetalmedicine.org

Risikoassessment für Präeklampsie / XXIV Diagnostik Symposium | Schaan, 8.3.18 | 21

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia

Daniel L. Rolnik, M.D., David Wright, Ph.D., Liona C. Poon, M.D., Neil O'Gorman, M.D., Argyro Syngelaki, Ph.D., Catalina de Paco Matallana, M.D., Ranjit Akolekar, M.D., Simona Cicero, M.D., Deepa Janga, M.D., Mandeep Singh, M.D., Francisca S. Molina, M.D., Nicola Persico, M.D., Jacques C. Jani, M.D., Walter Plasencia, M.D., George Papaioannou, M.D., Kinneret Tenenbaum-Gavish, M.D., Hamutal Meiri, Ph.D., Sveinbjorn Gizurarson, Ph.D., Kate Maclagan, Ph.D., and Kypros H. Nicolaides, M.D.

FMF London | 28.06.2017

Risikoassessment für Präeklampsie / XXIV Diagnostik Symposium | Schaan, 8.3.18 | 22

### Ergebnisse

- Reduktion des Risikos einer PE vor 37 SSW: **62%**
- Zusätzlich:
  - Reduktion PE <34 SSW 82%
  - Reduktion SGA-Rate ohne PE <34 SSW von 47% beides nicht signifikant bei einem CI von 99%

Risikoassessment für Präeklampsie / XXIV Diagnostik Symposium | Schaan, 8.3.18 | 23

### LDA – kein Nutzen bei Frauen mit chronischer Hypertonie

MATERNAL FACTOR	ASPIRIN n/N vs PLACEBO n/N (OR, 95% CI)	INTERACTION All (reference 20%)
Maternal age		
<30 years	7028 vs 14631 (0.23 to 1.2)	0.41 (0.30)
≥30 years	6077 vs 21481 (0.26 to 0.71)	
Body mass index		
<25 kg/m²	5511 vs 14338 (0.34 to 0.96)	0.60 (0.50)
≥25 kg/m²	6567 vs 21488 (0.41 to 0.78)	
Race/ethnicity		
White	3028 vs 11021 (0.45 to 0.78)	0.91 (0.74)
Black	1702 vs 2203 (0.14 to 0.45)	
Other	142 vs 242 (0.41 to 0.84)	
Method of conception		
Natural	12747 vs 32779 (0.45 to 0.79)	0.13 (0.14)
Assisted	151 vs 343 (0.19 to 0.92)	
Cigarette smoking		
Smoker	157 vs 389 (0.26 to 0.54)	0.79 (0.47)
Non-smoker	12141 vs 30783 (0.28 to 0.78)	
Family history of PE		
Present	276 vs 530 (0.37 to 0.73)	0.77 (0.60)
Absent	11722 vs 30722 (0.48 to 0.69)	
Obstetrical history		
Nulliparous	7547 vs 24543 (0.27 to 0.74)	0.39 (0.17)
Nulliparous without PE	4748 vs 17455 (0.19 to 0.74)	
Multiparous with PE	287 vs 484 (0.58 to 2.33)	
Chronic hypertension		
Present	548 vs 541 (0.35 to 0.72)	0.055 (0.019)
Absent	8716 vs 30711 (0.27 to 0.69)	
All	13798 vs 35822 (0.38 to 0.74)	

Chronic hypertension: Present 549 vs 561 (1.30, 0.33 to 5.12); Absent 8749 vs 30761 (0.27, 0.12 to 0.60); All 13798 vs 35822 (0.38, 0.20 to 0.74)

Poon LCY et al. AJOG 2017; 217:585e1-5.

Risikoassessment für Präeklampsie / XXIV Diagnostik Symposium | Schaan, 8.3.18 | 24

## TAKE HOME MESSAGE

- Ersttrimester-Screening für Präeklampsie verbessert die Detektionsrate von PE vor und nach 37 SSW
  - Kombination ist besser als einzelne Screening-Parameter
- Zur Messung der Screening-Parameter braucht es Zertifikation:
  - das Labor / die Reagenzien müssen zertifiziert sein
  - das BD-Messgerät muss zertifiziert sein
  - der Ultraschaller muss zertifiziert sein
- Aspirin 150mg reduziert das Risiko der PE vor 37 SSW signifikant

**VIELEN DANK FÜR IHRE  
AUFMERKSAMKEIT**