Diplomarbeit

Der Verlauf von Schwangerschaften der Hochrisiko-Gruppe für die Entwicklung einer Präeklampsie unter Berücksichtigung der Biomarker

eingereicht von

Johanna Heinschink

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.in med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz
Klinische Abteilung für Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Dr.in med. univ.
Christina Stern

Ao. Univ.-Prof.in Dr.in med. univ.
Mila Cervar-Zivkovic

Graz, 17.07.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 17.07.2019 *Johanna Heinschink eh*

Danksagung

Mein Dank gilt meiner Betreuerin und Mentorin Frau Dr.in med. univ. Christina Stern für die Bereitstellung des Themas meiner Diplomarbeit, für die Unterstützung in schwierigen Phasen und ihr kritisches Hinterfragen.

Ebenfalls möchte ich mich bei Frau ao. Univ. Prof.in Dr.in Mila Cervar-Zivkovic bedanken für die Unterstützung zur Erarbeitung der Fragestellung meiner Arbeit.

Ein großes Dankeschön richte ich auch an Sarah und Imad, die mich während meiner Arbeit immer wieder motiviert haben. Ihre Hilfsbereitschaft und ihr Interesse haben maßgeblich dazu beigetragen, dass diese Diplomarbeit ihre endgültige Form erreicht hat.

Und zuletzt ein besonderer Dank an meine Familie: meine Eltern, die mir mein Studium ermöglicht, mich stets unterstützt und immer an mich geglaubt haben und an meine Schwester, die mir Motivation und Verständnis gezeigt hat, wenn ich es brauchte.

Zusammenfassung

Einleitung: Bei Präeklampsie (PE) handelt es sich um eine Schwangerschafts-Erkrankung mit hoher mütterlicher und kindlicher Mortalität. Die Früherkennung von PE ist essentiell, um das mütterliche und kindliche Outcome zu verbessern. Es gibt Ansätze Screening-Methoden zu etablieren, die im zweiten Trimester die Prädiktion von PE ermöglichen. Ziel dieser retrospektiven Analyse ist es zu untersuchen, ob mit Hilfe des ausgewählten Schemas des Zweittrimester-Screenings eine Vorhersage zum Outcome von Risiko-Schwangerschaften bezüglich PE getroffen werden kann.

Methoden: Ein Hochrisiko-Kollektiv wurde einem Zweittrimester-Screening unterzogen. Das Screenings wurde als positiv gewertet, wenn eines der folgenden diagnostischen Ergebnisse zutraf: ein pathologisches dopplersonographisches Signal der Uterinarterien, eine sFlt-1/PlGF-Ratio ≥85 oder hypertonische Blutdruckwerte. Je nach Resultat des Screenings wurden 2 Gruppen gebildet und diese auf signifikante Unterschiede des Auftretens von *adverse pregnancy outcome* (APO) verglichen. In zweiter Instanz wurde noch der Einfluss der Aspirin-Prophylaxe auf das Outcome der Patientinnen untersucht.

Ergebnisse: Von den 197 analysierten Patientinnen hatten 60 ein negatives Zweittrimester-Screening und 137 ein positives. Die Frauen mit negativem Screening wiesen zu 21,7% ein APO auf, jene mit positivem Screening zu 32,1%. Es konnte kein signifikanter Unterschied in APO zwischen den beiden Gruppen gefunden werden (p-Wert=0,172). Ebenso wenig konnte ein relevanter Einfluss der ASS-Prophylaxe auf den Schwangerschaftsverlauf nachgewiesen werden.

Diskussion/Conclusio: Es konnte mittels des Zweittrimester-Screenings keine signifikante Abschätzung des Schwangerschaftsoutcomes in Hinblick auf PE getroffen werden. Dies traf auch dann zu, wenn der Einfluss der unterschiedlichen Verteilung der ASS-Prophylaxe innerhalb der Gruppen ausgeschaltet wurde. So ist davon auszugehen, dass sich das angewandte Schema des Screenings zur Früherkennung der PE im gewählten Kollektiv nicht eignet. Weitere Studien sind notwendig, um in Zukunft eine standardisierte Herangehensweise an das Zweittrimester-Screening entwickeln zu können.

Abstract

Introduction: Pre-eclampsia (PE) is a gestational disease with high maternal and fetal mortality. Early recognition of PE is essential for improving maternal and fetal outcome. There are recent approaches to establish screening methods that allow the prediction of PE within the second trimester. The objective of this retrospective analysis is to examine whether it is possible to make a prognosis for the pregnancy outcome in high risk patients using the second trimester screening as applied in this study.

Methods: A high risk collective underwent a second trimester screening. The screening was defined as positive if either of the following findings were detected: pathological signals of the Doppler ultrasound of the uterine arteries, a sFlt-1/PlGF ratio of ≥85 or hypertensive blood pressure values. According to the result of the screening the women were divided into two groups who were then compared in their occurrence of adverse pregnancy outcome (APO). Secondly the effect of aspirin prophylaxis on patient outcome was examined.

Results: 60 of the 197 analysed patients showed a negative second trimester screening, 137 of the patients a positive one. Women within the first group had an APO in 21.7% of cases and women within the second group in 32.1% of cases. No significant difference in APO could be found in the two groups (p-value=0.172). Furthermore no relevant effect of the aspirin prophylaxis on pregnancy outcome could be found.

Discussion/Conclusion: No significant prediction of pregnancy outcome concerning PE could be made using the second trimester screening. This was true even when nullifying the potential influence of a different distribution of aspirin prophylaxis in the groups. Therefor it can be assumed that this screening method is not suitable for early prediction of PE in the selected collective. Further studies are needed to develop a standardised approach to second trimester screening in the future.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung ii
Zusammenfassung iii
Abstract iv
Inhaltsverzeichnis v
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis vi
Glossar/Abkürzungen vii
1. Einleitung 1
1.1. Definitionen 2
1.2. Pathophysiologie 5
1.3. Doppler-Sonographie der Uterinarterien 12
1.4. Biomarker 12
1.5. Klinisches Management der PE 13
1.6. Ziel der Arbeit 20
2. Methoden 21
2.1. Patientinnen-Kollektiv 21
2.2. Datenanalyse 24
2.3. Literaturrecherche 25
2.4. Statistik 26
3. Ergebnisse 28
3.1. Deskriptive Statistik 28
3.2. Analytische Statistik 39
4. Diskussion 44
4.1. Maternale Charakteristika 44
4.2. Outcome der Schwangerschaften 47
4.3. Zweittrimester-Screening 48
4.4. ASS-Prophylaxe 50
4.5. Limitationen 50
5. Conclusio 52
6. Literaturverzeichnis 53
7. Anhang 61

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Unterschiede von Early-onset PE und Late-onset PE.....11

Tabelle 2: Kriterien des NICE für ein erhöhtes PE-Risiko.....22

Tabelle 3: Geburtshilfliche Charakteristika des Patientinnen-Kollektivs.....30

Tabelle 4: Komplikationen in früheren Schwangerschaften.....31

Tabelle 5: Präexistente Erkrankungen im Patientinnen-Kollektiv.....32

Tabelle 6: gesammelten Einschlussfaktoren der Patientinnen.....34

Tabelle 7: sonstige maternale und geburtshilfliche Komplikationen.....37

Tabelle 8: Aufschlüsselung der Gruppen nach Screening und Outcome.....40

Tabelle 9: Subgruppen nach Screening und ASS-Prophylaxe.....41

Tabelle 10: Vergleich der Subgruppen mit positivem Screening mit/ohne ASS....42

Tabelle 11: Vergleich der Subgruppen mit negativem Screening mit/ohne ASS..43

Tabelle 12: Vergleich der Subgruppen ohne ASS mit pos./neg. Screening.....43

Abbildung 1: Ein- und Ausschluss der Patientinnen.....23

Abbildung 2: Altersverteilung.....28

Abbildung 3: Verteilung des Body Mass Index.....29

Abbildung 4: primäre und sekundäre Endpunkte im Patientinnen-Kollektiv.....36

Glossar/Abkürzungen

ANA	Antinuklearer Antikörper
APC	Aktiviertes Protein C
ASS	Acetylsalicylsäure
APLS	Antiphospholipid-Syndrom
APO	*Adverse pregnancy outcome*
ARDS	*Acute respiratory distress syndrome*
BMI	*Body Mass Index*
Chron.	chronisch
EO-PE	*Early-onset* Präeklampsie
FMF	*Fetal Medicine Foundation*
DIC	*Disseminated intravascular coagulation*
DM	Diabetes mellitus
HELLP	*Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*
HZV	Herzzeitvolumen
ICU	*Intensive Care Unit*
IPD	*Ischemic placental disease*
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	*Intrauterine Growth Restriction*
IVF	In vitro Fertilisation
LO-PE	*Late-onset* Präeklampsie
Me SH	*Medical Subjects Heading*
MoM	*Multiple of the median*
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase

NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NICU	*Neonatal Intensive Care Unit*
PAPP-A	*Pregnancy-associated plasma protein-A*
Pat.	Patientinnen
PCOS	Polyzystisches Ovar Syndrom
PE	Präeklampsie
PI	Pulsatilitätsindex
PlGF	*Placental Growth Factor*
sFlt-1	*Soluble Fms-like Tyrosine Kinase 1*
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SLE	Systemischer Lupus erythematosus
SSW	Schwangerschaftswoche
TPR	*Total peripheral resistance*
VEGF	*Vascular Endothelial Growth Factor*
UFK Graz	Universitätsfrauenklinik Graz

1. Einleitung

Bei Präeklampsie (PE) handelt es sich um eine schwangerschafts-assoziierte Multiorganerkrankung, die etwa 2-8% aller Schwangerschaften betrifft (1,2). Jährlich sterben weltweit etwa 50 000-60 000 Frauen an den Folgen von PE (1,3). Die Erkrankung ist mit etwa 10-15% der mütterlichen und 20-25% der perinatalen kindlichen Mortalität assoziiert (1,3–6). Mögliche Komplikationen für die Mutter sind Erkrankungen der Leber, der Niere, des Gehirns und des Gerinnungssystems sowie Eklampsie; für den Fetus sind es IUGR und Frühgeburtlichkeit (iatrogen oder spontan) (1), wobei Frühgeburtlichkeit in Industrieländern eine Hauptursache für perinatalen Tod darstellt (7).

Die Früherkennung von PE ist essentiell, um mütterliches und fetales Outcomes zu verbessern. Einerseits erlaubt sie, prophylaktische Maßnahmen zu setzten und somit das Auftreten der PE zu verhindern und andererseits den richtigen Zeitpunkt und Ort der Entbindung wählen zu können (8,9). In letzten zwei Jahrzehnten wurden deutliche Fortschritte bei der Prädiktion von PE gemacht: Es konnte gezeigt werden, dass mittels eines Screening-Modells, das mütterliche Charakteristika und Anamnese heranzieht, bereits etwa 50% der Patientinnen mit PE im ersten Trimester detektieren werden können (10). Untersucht man zusätzlich den Blutdruck steigt die Detektionsrate der PE weiter (11). Später konnte gezeigt werden, dass Signale in der Dopplersonographie der Uterinarterien bei Patientinnen mit erhöhtem PE-Risiko bereits im ersten Trimester pathologisch verändert sind (12,13). Eine weitere Verbesserung der Vorhersage von PE wurde durch den Nachweis von Änderungen in der Balance an angiogenetischen und anti-angiogenetischen Biomarkern 4-5 Wochen vor dem Einsetzten von PE erzielt(11,14–16).

Es existieren nun Ansätze zu Screening-Methoden, um Patientinnen-Kollektive, bei denen ein erhöhtes Risiko für PE vorliegt, im zweiten Trimester weiter nach ihrem Risiko zu stratifizieren (13,17). Dies würde erlauben; die medizinische Betreuung der Patientinnen je nach individuellem Risiko zu adaptieren (17).

Dennoch existieren bis jetzt noch keine klinischen Guidelines-Empfehlungen zu dieser Art des Screenings (16). Dementsprechend gibt es auch keine Richtlinien dazu, wie derartige Risikostratifizierungen ausgeführt werden sollten. Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit möglichen Anwendungen des Zweittrimester-Screenings.

1.1. Definitionen

Chronische Hypertonie

Von chronischer Hypertonie spricht man, wenn Blutdruckwerte ≥140/90 mmHg bereits vor der Schwangerschaft oder vor der 20.SSW auftreten (18).

Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie

SIH ist definiert als neu aufgetretene Hypertonie mit Erstmanifestation nach der 20.SSW (18).

Präeklampsie

Unter PE versteht man neu aufgetretene Hypertonie und Proteinurie nach der 20. SSW (18). Eine für die PE relevante Proteinurie ist definiert als ≥300mg/24h, eine Protein/Kreatinin-Ratio von ≥0.3 oder mindestens 1+ am Harnstreifentest (16).

Bei Fehlen der Proteinurie kann man trotzdem von PE sprechen, wenn neben der neu aufgetretenen Hypertonie Zeichen anderer Organmanifestationen oder systemischer Komplikationen vorliegen, wie Leber- oder Niereninsuffizienz, Thrombozytopenie, Lungenödeme oder neurologischen Symptomen wie Kopfschmerzen oder visuelle Störungen (16).

Man unterteilt die Präeklampsie in *Early-onset* PE vor der 34. SSW und *Late-onset* PE ≥34. SSW (19). Weiters wird zwischen milden und schweren Formen der PE unterschieden (16).

Von schwerer PE spricht man, wenn eines der folgenden Symptome auftritt:(16,19)

- Blutdruckwerte ≥160/110mmHg
- Hämolyse oder Thrombozytopenie (<100 000/µl)
- Nierenfunktionseinschränkungen (>1,1mg/dl, Verdopplung der Vorwerte oder Oligurie von ≤500ml/24h)
- Leberbeteiligung (Verdopplung der Transaminasen, schwerer persistierender Oberbauchschmerz)
- Lungenödeme
- Neu aufgetretene neurologische Symptome (Sehstörungen oder starker Kopfschmerz)
- Fetale Wachstumsrestriktion

Propfpräeklampsie

Von einer Propfpräeklampsie spricht man, wenn bei vorbestehender chronischer Hypertonie eine Proteinurie nach der 20.SSW neu auftritt oder sich verschlechtert oder wenn sich Symptomen der schweren PE manifestieren (19).

Eklampsie

Es handelt sich um tonisch-klonische Krampfanfälle, die im Rahmen einer Präeklampsie auftreten und nicht durch andere zugrundeliegende Erkrankungen erklärbar sind (19,20). Die Krämpfe erfolgen aufgrund von Spastik der zerebralen Gefäße (20).

HELLP

Steht für *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*; es handelt sich also um eine Symptomen-Trias aus Hämolyse-Zeichen, pathologisch erhöhte Transaminasen und einer Thrombozytopenie <100 000/µl (19,20). Das HELLP-Syndrom wird generell als Sonderform der PE betrachtet (21).

IUGR

Die fetale Wachstumsrestriktion ist definiert als fetale Körpergröße oder Gewicht < 10. Perzentile (20).

IUFT

Todgeburt eines Fetus nach der vollendeten 24.SSW bzw. mit einen Geburtsgewicht >500g (20,22).

Vorzeitige Plazentalösung

Es handelt sich um die teilweise oder vollständige Lösung einer normal sitzenden Plazenta vom Uterus vor Eintreten der Geburt (20,23). Typische Symptome sind massive vaginale Blutungen, tetanische Uteruskontraktionen und eine hohe perinatale Mortalität, vor allem bei einer Ablösung von mehr als 50% der Plazentahaftfläche, wodurch fetale Hypoxie eintritt (24,25).

1.2. Pathophysiologie

Obwohl die letztendliche Ursache von PE noch nicht geklärt ist, wurden in den letzten Jahren immer mehr Erkenntnisse um die Pathophysiologie der PE gewonnen.

Am Beginn der Schwangerschaft durchbricht der Trophoblast, die äußere Schicht um den Embryoblast, die später die Plazenta bildet, im Rahmen der Nidation das Endometrium, um die Frucht zu verankern (26). Zur Gewährleistung der Sauerstoff-Versorgung des Embryos, bildet der Trophoblast einerseits den intervillösen Raum, ein Hohlraumsystem in sich selbst und andererseits dringt er tiefer in die Dezidua und bricht in die uterinen Spiralarterien ein (26–28).

Der Trophoblast transformiert die Spiralarterien bis ins oberflächlich Drittel des Myometriums (21,26,29), indem er ihre Media größtenteils zerstört (21) und sie somit in Blutgefäße mit großen Durchmesser und niedrigem Gefäßwiderstand verwandelt (21,29,30). Der Trophoblast zapft diese Gefäße an und verbindet sie letztendlich mit dem intervillösen Raum (21,31).

Mit zunehmenden Bedürfnissen des Fetus ist eine Anpassung der plazentaren Durchblutung notwendig (30). Zur Steigerung der Perfusion sind Angiogenese, also die Bildung neuer Gefäße, Vasodilatation und die Adaptation des mütterlichen Kreislaufs nötig (30,32).

Es wird angenommen, dass Angiogenese passiert, wenn angiogenetische Faktoren anti-angiogenetische Faktoren überwiegen (30,33). Besondere Relevanz als angiogenetische Faktoren haben dabei die Wachstumsfaktoren *Vascular Endothelial Growth Factor*, kurz VEGF, und *Placental Growth Factor*, PlGF (21,30,33–39). Neben der Angiogenese stimuliert VEGF außerdem die Vasodilatation (33,35–40). Weiters ist VEGF ist essentiell für den Erhalt der

Endothel-Integrität (38–40) besonders für fenestriertes Endothel, wie es in der Niere, der Leber und dem Gehirn zu finden ist (21,33,35–37). Der Wachstumsfaktor PlGF potenziert die Wirkung von VEGF (35).

sFlt-1 ist ein löslicher Rezeptor, der beinahe ident ist zu den Rezeptoren von VEGF, hat jedoch keinen membranständigen Anteil. Es bindet so VEGF und PlGF im Blut und verringert ihre Bioverfügbarkeit (21,35–41). Dies macht sFlt-1 zu einem anti-angiogenetischen Faktor und gleichzeitig hemmt es auch die vasodilatatorischen Effekte von VEGF und PlGF (35,38). sFlt-1 wird größtenteils von Endothelien und der Plazenta produziert (21,33,41). In einigen Studien hat sich gezeigt, dass sFlt-1 unter Hypoxie vermehrt erzeugt wird (34,42). Weiters ist bekannt, dass sFlt-1 während einer physiologischen Schwangerschaft im zweiten Trimester kontinuierlich ansteigt (33,43). sFlt-1 scheint also die Verfügbarkeit von VEGF und PlGF zu regulieren (33), doch die genauen Aufgaben von sFlt-1 sind nicht ausreichend geklärt und bedürfen weiterer Forschung.

Durch die von VEGF und PlGF induzierte Vasodilatation sinkt der totale periphere Widerstand und der diastolische Blutdruck im ersten bis zweiten Trimester (30,32). Durch Vasodilatation, die Eröffnung neuer plazentarer Gefäße sowie dem Remodeling der uterinen Spiralarterien ist das Absinken des Widerstandes in den uterinen Gefäßen besonders stark ausgeprägt (30). Somit durchströmt ein überproportional großer Anteil des mütterlichen HZV den Uterus und die Plazenta (30,44).

1.2.1. Pathophysiologie der Präeklampsie

PE scheint eine multifaktorielle Erkrankung zu sein (26), deren genaue Ursache nicht vollständig geklärt ist. Es wird generell angenommen, dass die Early-onset-Präeklampsie (EO-PE) und Late-onset-Präeklampsie (LO-PE) unterschiedliche Ätiologie haben (26,45). Aus diesem Grund werden sie hier getrennt behandelt.

Early-onset PE

Die allgemein akzeptierte Hypothese ist, dass diese Form der PE durch eine inadäquate Invasion des Trophoblasten verursacht wird, wodurch die uterinen Spiralarterien nicht oder nur unzureichend umgewandelt werden (21,29).

Verschiedene Faktoren werden als mögliche Ursache dieser mangelhaften Plazentation diskutiert; es scheint jedoch klar zu sein, dass immunologische Vorgänge (46), Hypoxie oder Hypoxie gefolgt von Reoxygenation(34,42,47) und Störungen der Trophoblasten-Entwicklung (26) eine wichtige Rolle spielen.

Offenbar entwickelt das maternale Immunsystem eine gewisse Toleranz gegenüber fetalen (beziehungsweise paternalen) Alloantigenen durch eine längere Exposition gegenüber paternalen Spermien vor der Konzeption (46). Das erklärt möglicherweise auch das erhöhte Risiko für PE von Nulliparae und bei IVF (46). Das mütterliche Immunsystem muss eine Toleranz der fetalen Antigene induzieren, damit der Fetus nicht abgestoßen, sondern ganz im Gegenteil die Entwicklung des Trophoblasten durch Zytokine gefördert wird (21,46,48). Hierbei scheinen unterschiedliche genetische Prädispositionen zu bestehen, was die Häufung von PE in Familien erklärt (21).

Weitere Risikofaktoren sind Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematosus (SLE) und das Antiphospholipid-Syndrom (APLS), bei denen selbst die Immuntoleranz gegenüber eigenen Zellen herabgesetzt ist. So kann es auch zu einer immunologischen Intoleranz gegenüber fetalem Gewebe bei der Implantation kommen(49). Dementsprechend sind SLE und APLS Risikofaktoren für sowohl die PE als auch IUGR und Spontanaborte (49).

Auch unter anhaltender Hypoxie scheint die Invasion des Trophoblasten gehemmt zu werden (27). Dadurch kommt es zu mangelhaftem Remodeling der uterinen Spiralarterien (27,29). Folgen der unzureichenden Umwandlung der Spiralarterien

sind, dass diese großteils einen geringen Durchmesser beibehalten (29,50). Der periphere Widerstand in den uteroplazentaren Gefäßen ist dadurch hoch, sodass keine adäquate Perfusion der Plazenta sichergestellt werden kann und eine plazentaren Unterversorgung eintritt (21). Hypoxie mit nachfolgender Reoxygenation verursacht plazentare Endothelschäden und damit Radikalenentwicklung sowie Entzündungsreaktionen (21,47,51).

In dieser ischämischen Umgebung wird die plazentare Produktion von sFlt-1 forciert, was zu einem anti-angiogenetischen Zustand führt (34,42,48). Die Mengen an freiem VEGF und PlGF sinken, da sie vermehrt von sFlt-1 gebunden werden (37,38,52). Durch das Sinken des verfügbaren VEGF und PlGF kommt es zur Hemmung der Vasodilatation und damit zur Vasokonstriktion und Hypertonie (38). Da VEGF wie zuvor erwähnt essentiell für den Erhalt der Endothel-Integrität ist, wird durch seinen Mangel eine endotheliale Dysfunktion ausgelöst mit Schäden der Struktur und Funktion der Endothelschicht (30,48). Besonders stark betroffen sind davon fenestrierte Endothelien, wie sie im renalen Glomerulum, der Leber und dem Gehirn vorkommen (30).

Durch den hohen totalen peripheren Widerstand der Gefäße und aufgrund der endothelialen Dysfunktion, die zum Versacken von intravaskulärem Volumen führt, verschlechtert sich die Durchblutung der Plazenta weiter (53). Die plazentare Ischämie verursacht Apoptosen und Nekrosen im Trophoblasten (21,26,48). Es kommt zur Einschwemmung von nekrotischen Mikro- und Nanopartikeln, was im maternalen Kreislauf zu einer massiven intravaskulären Inflammationsreaktion führt (21,26). Diese induziert eine Thrombozyten-Aktivierung, wodurch thrombotische Mikroinfarkte in verschiedenen Organen entstehen können (21).

Komplikationen und HELLP

Je nach betroffenem Organsystem sind mögliche Komplikationen: Proteinurie und Nierenversagen, hypertensive Krisen, zerebrale Blutungen, Krampfanfälle, Koma, akutes Lungenödem, ARDS, Herzkreislaufstillstand, akute Leberblutung, akutes Leberversagen, akute Pankreatitis, hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, DIC, schwere postpartale Blutungen, vorzeitige Plazentalösung, IUGR und IUFT (21,54).

Das HELLP-Syndrom ist eine Spezialform der PE, die manchmal, aber nicht immer von Hypertonie oder Proteinurie begleitet wird (19). Stattdessen steht die Aktivierung des Gerinnungssystems durch inflammatorische Prozesse sowie mikroangiopathische Schädigungen der Leber im Vordergrund (21,35).

Die PE setzt sich möglicherweise aus verschieden Entitäten zusammen und es hängt vom Timing und dem Schweregrad der pathologischen Veränderungen ab, welches Zustandsbild auftritt (21). Laut Chaiworapongsa et al. (21) „könnte zum Beispiel ein schwerer anti-angiogenetischer Zustand zu IUFT führen, eine weniger starke Ausprägung zu schwerer PE mit IUGR, zu alleiniger IUGR oder nur zu einer Frühgeburt."

Ischemic placental disease

Zur Ischemic placental disease, kurz IPD, zählen drei Erkrankungen, die alle durch Störungen der Plazentation, verminderter uteroplazentarer Perfusion und Ischämie der Plazenta verursacht werden (55). Es sind:

- PE
- vorzeitige Plazentalösung
- IUGR

Tritt eine IPD in einer Schwangerschaft auf, steigt das Risiko für das Auftreten jeder der drei IPD-Formen in einer Folgeschwangerschaft deutlich an (55).

Allerdings scheint dieser Zusammenhang nur zu bestehen, wenn die Erkrankungen vor der 37.SSW auftreten (55,56). Es ist unter anderem ein Hinweis, dass EO-PE und LO-PE unterschiedlicher Ätiologie sind, da die LO-PE kein Risikofaktor für IDP zu sein scheint (55). LO-PE geht kaum mit IUGR einhergeht und ist nicht mit Plazentapathologien assoziiert (26,57).

Late-onset Präeklampsie

Bei dieser Form der PE können keine oder nur geringe Pathologien der Spiralarterien nachgewiesen werden (26,45,57), was den Schluss nahelegt, dass die Plazentation großteils adäquat abgelaufen ist. LO-PE ist stattdessen stärker mit maternalen metabolischen und vaskulären Risikofaktoren assoziiert (26,45). Dazu gehören unter anderem Adipositas, Diabetes mellitus 1 und 2, Gestationsdiabetes und chronische Hypertonie (58). Die Risikofaktoren gehen mit einer Schädigung des Endothels oder chronischen Entzündungszuständen einher; Diabetes mellitus und Adipositas beispielsweise verursachen chronisch eine niedriggradige Inflammation (58). Weitere Risikofaktoren sind Schwangerschaftsbilder, bei denen die plazentare Masse vergrößert ist, wie Mehrlingsschwangerschaften oder Blasenmole (26,33).

Die Schwangerschaft stellt einen Zustand milder Inflammation dar (48,59). Außerdem kommt es zu einem physiologischen Anstieg von sFlt-1 (33,43). Eine übliche Hypothese ist, dass die LO-PE eine pathologische Reaktion auf diese normalen Reizungen darstellt bei einer erhöhten Anfälligkeit des maternale Endothels (33,48,60).

Betrachtet man die Hämodynamik, so liegt bei der LO-PE typischerweise ein niedriger totaler vaskulärer Widerstand und erhöhtes intravaskuläres Volumen vor (45,61). Weiters ist die plazentare Durchblutung verglichen mit normalen Schwangerschaften gesteigert (62).

Tabelle 1 veranschaulicht die Unterschiede zwischen EO-PE und LO-PE (26,32) .

Early-onset PE	Late-onset PE
• <34.SSW	• ≥34.SSW
• 5-20% aller PE-Fälle	• >80% aller PE-Fälle
• mangelhafte Implantation und unzureichende Invasion der uterinen Spiralarterien	• mütterliche metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren und vergrößerter Plazentamasse (Gemini, Blasenmole etc.)
• Starke Assoziation mit IUGR	• Kaum mit IUGR assoziiert; Fetus meist normal oder groß gewachsen
• Abnormer plazentarer Blutfluss mit pathologischem Uterinadoppler (Notches, gesteigerter PI)	• Normales oder minimal verändertes Fluss-Signal im Uterinadoppler

Tabelle 1: Unterschiede von Early-onset PE und Late-onset PE

Obwohl die LO-PE mehr als 80% der Fälle an PE ausmacht (26), ist sie in Studien etwas unterrepräsentiert, da die EO-PE mit wesentlich schlechterem maternalen und fetalen Outcome verbunden und daher Hauptfokus aktueller Forschung ist (26). Weitere Studien sind nötig, um die LO-PE besser zu verstehen.

1.3. Doppler-Sonographie der Uterinarterien

Alle Formen der *Ischemic placental disease*, also PE, IUGR und vorzeitige Plazentalösung sind mit einer insuffizienten Trophoblasten-Invasion verbunden (55). Als IPD im eigentlichen Sinne zählen dabei wie zuvor beschrieben jedoch nur die EO-PE und die frühen Formen von IUGR und vorzeitiger Plazentalösung (55,56).

Die fehlerhafte uteroplazentare Perfusion dieser Erkrankungen kann mit Hilfe von Dopplersonographie der Uterinarterien nachgewiesen werden (12). So verändert sich das Strömungsverhalten qualitativ sowie quantitativ (13). Einerseits kommt es zum Auftreten von post-systolischen Inzisuren, sogenannten Notches, andererseits verändert sich der Strömungswiderstand, was über den Pulsalitätsindex widergegeben wird (13,63).

Eine Erhöhung des Pulsatilitätsindex und/oder bilaterale Notches, also ein verändertes Strömungsverhalten beider Uterinarterien, zeigen eine annehmbare Sensitivität von etwa 60-70% für EO-PE und IUGR <34.SSW, jedoch nur einen positiven prädiktiven Wert von etwa 30%, da nicht alle Frauen mit gestörtem Strömungsverhalten in der Dopplersonographie letztendlich Komplikationen entwickeln (12,64).

1.4. Biomarker

Die angiogenetischen Faktoren VEGF und PlGF sowie der anti-angiogenetische Faktor sFlt-1 eignen sich als prädiktive Biomarker, da sie bereits etwa 4-5 Wochen vor Einsetzten der PE Veränderungen aufweisen (14–16,52). In Studien hat sich gezeigt, dass die Ratio sFlt-1/PlGF für diagnostische Vorhersagen einzelnen Biomarkern überlegen ist (16,65–67).

Da der prädiktive Wert eines Tests immer von der Vortestwahrscheinlichkeit und damit von der Prävalenz einer Erkrankung in einer Population abhängt, bietet sich die sFlt-1/PlGF-Ratio bei unselektierten Patientinnen-Gruppen vor allem zum Ausschluss von PE an; Ergebnisse <38 haben in Niedrigrisiko-Gruppen einen negativ prädiktiven Wert von >99% für die Entwicklung von PE innerhalb einer Woche (15,68). Eine sFlt-1/PlGF-Ratio <38 macht eine PE sehr unwahrscheinlich, bei Werten ≥85 bis zur 34.SSW und ≥110 nach der 34.SSW ist die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer PE relativ hoch (15,37,66,68).

Bei Hochrisiko-Patientinnen mit bekannten Risikofaktoren können die Biomarker zum Beispiel zur Dopplersonographie der Uterinarterien hinzugezogen werden, um das Risiko auf die Entstehung einer PE in den nächsten 4 Wochen besser abschätzen zu können (9,17,43,69). Wie Stepan et al. gezeigt haben, steigen die Sensitivität und die Spezifität der Diagnostik der EO-PE von 68% auf 83% und von 60% auf 95%, wenn nicht nur die Dopplersonographie der Uterinarterien alleine, sondern sowohl sFlt-1 als auch PlGF als zusätzliche diagnostische Werte verwendet werden (64).

1.5. Klinisches Management der PE

1.5.1. Screening

Ersttrimester-Screening

Verschiedene Studien haben die Effektivität von Screenings belegt, die maternale Risikofaktoren mit MoM-Werten des Pulsalitätsindex der Uterinarterien und des Blutdrucks mit Biomarkern wie PlGF und PAPP-A kombinieren (75–78). Derartige Tests zeigen Detektionsraten für EO-PE bis zu etwa 96%, wenn auch nur eine Erkennungsrate von etwa 54% für PE generell (11).

Die *Fetal Medicine Foundation* stellt auf ihrer Website beispielsweise eine frei zugängliche Software zum Abschätzen des Risiko für die Entwicklung von PE zur Verfügung (74). Das PE-Screening ist in der 11.-14.SSW durchführbar (74). Dabei werden die Anamnese und andere Risikofaktoren sowie Blutdruck und das dopplersonographische Strömungsverhalten der Uterinarterien als auch Biomarker wie PlGF und PAPP-A in die Risikoabschätzung miteinbezogen (74). Dieser Test ist in der Lage 95% der EO-PE und 75% der frühgeburtlichen PE zu diagnostizieren (70).

Mithilfe des Screenings können also schwangere Frauen erkannt werden, die ein Risiko für die Entwicklung einer (EO-)PE haben und bei denen daher eine prophylaktische Gabe von Aspirin indiziert ist (73).

Zweittrimester-Screening

Ziel des Zweittrimester-Screenings ist es Risikopatientinnen einer weiteren Risikoevaluierung zuzuführen, um ein dem Risikoprofil entsprechendes Schwangerschaftsmanagement anbieten zu können und somit fetales Outcome und die mit PE verbundenen Komplikationen besser kontrollieren zu können (17).

Es gibt verschiedene Herangehensweisen an ein Zweittrimester-Screening; besonders gute Erkennungswerte zeigen jedoch Screenings, bei denen die Dopplersonographie der Uterinarterien (PI und Notches) mit maternalen Risikofaktoren, Blutdruckwerten und Biomarkern kombiniert werden (13,17,64).

Eine derartige Risiko-Stratifizierung ermöglicht es Frauen zu identifizieren, bei denen das baldige Auftreten von EO-PE wahrscheinlich ist (17,19,64). Somit besteht die Möglichkeit das individuelle Risiko der Patientinnen abschätzen zu können und sie in Gruppen mit hohem Risiko der Entwicklung einer PE in der 24.-32. SSW, mit hohem Risiko der Entwicklung einer PE ab der 32. SSW und in eine Niedrigrisiko-Gruppe zu unterteilen (17).

Frauen mit positivem Screening können engmaschig überwacht werden und für Frauen, die ein intermediäres Ergebnis zeigen, empfehlen Gallo et al. eine Re-Evaluation in der 32. SSW (17).

1.5.2. Prävention/Prophylaxe

Es hat sich gezeigt, dass eine mögliche medikamentöse Prophylaxe von PE die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) ist (75–78). Besonders Frauen, die im Ersttrimester-Screening oder aufgrund ihrer Vorgeschichte als Hochrisiko-Patientinnen identifiziert werden, scheinen von der Gabe von niedrigdosierter ASS (100-150mg) bis zur 37.SSW zu profitieren (75–79). Der Beginn der Gabe sollte vor der 16. SSW erfolgen, da die Prophylaxe, wenn sie nach der 16. SSW begonnen wird, nur einen geringen oder keinen Effekt auf das Auftreten von PE zu zeigen scheint (78,80).

Verschiedene Studien haben nicht nur Hinweise gegeben, dass die Prophylaxe bei einer Dosis unter 100mg kaum Wirkung zeigt (80,81), sondern auch nachgewiesen, dass zur Prävention der PE eine Dosis von 150mg den größten Effekt zeigt (73,80).

Dabei ist das Ausmaß des Benefits umstritten: manche Autoren berichten von einer Reduktion des PE-Risikos von etwa 50-60% (77,79), andere nur von einer moderaten Reduktion von 12-17% (75,76). Am größten scheint der Einfluss der Prävention auf EO-PE und schwere PE zu sein (78).

1.5.3. Therapie und Management bei PE

Die einzige kausale Therapie der PE ist die Entbindung (19). Solange keine Entbindungsindikation eintritt, ist ein exspektatives Vorgehen möglich (58).
Die symptomatische Therapie ist dabei wichtig, um eine Dekompensation und maternale Morbidität vor, während und unmittelbar nach der Geburt zu verhindern (58).

Die vier Pfeiler des klinischen Managements sind:(58,82)

1. Verhindern einer schweren Hypertonie
2. Therapie der schweren Hypertonie
3. Prävention von mütterlichen Krampfanfällen bei schwerer PE
4. Überwachung des maternalen und fetalen Zustandsbilds und frühe Entbindung

1. **<u>Verhindern einer schweren Hypertonie:</u>**
   Dazu sollten Allgemeinmaßnahmen wie Anpassung des Lebensstils und Vermeidung von Stressfaktoren ergriffen werden (19). Zusätzlich sollte bei einer Hypertonie mit Werten ≥150/100 mmHg trotz Allgemeinmaßnahmen eine blutdrucksenkende Behandlung eingeleitet werden, da dadurch das Risiko des Auftretens einer schweren Hypertonie reduziert werden kann (19,83). Zur Therapie der milden bis moderaten Hypertonie ist Methyl-DOPA Mittel erster Wahl (16). Weiters können selektive β1-Blocker wie Metoprolol oder Calcium-Kanal-Antagonisten wie Nifedipin verwendet werden (19,83).

2. **<u>Therapie der schweren Hypertonie</u>**
   Von einer schweren Hypertonie spricht man bei einer hypertensiven Krise oder bei einer therapie-resistenten Hypertonie. Therapie-resistent ist eine Hypertonie dann, wenn der Blutdruck unter oraler antihypertensiver Therapie nicht im Bereich <150/100 mmHg zu halten ist (19).

Eine hypertensive Krise entspricht einem akut einsetzenden Blutdruck ≥160/110 mmHg über mindestens 15 Minuten (16,19,82). Da das Risiko hoch ist, dass sie sich jederzeit in einen hypertensiven Notfall verwandeln kann, also mit Organschäden verbunden ist, ist sofortiges Handeln angebracht (19,82). Besonders das Gehirn und die intrakraniellen Gefäße reagieren auf derart hohe Blutdruckwerte empfindlich und es besteht ein signifikant erhöhtes Risiko für hämorrhagische Insulte und andere intrakranielle Blutungen (84).

Ziel bei der Behandlung ist das Erreichen von Blutdruckwerten von 140-150/80-100 mmHg (19,82). Bei Werten über diesem Bereich funktioniert die Autoregulation der Hirngefäße nicht mehr (82).

Gleichzeitig besteht bei zu starkem Absenken des Blutdrucks die Gefahr, dass die uteroplazentare Durchblutung nicht möglicherweise nicht aufrechterhalten wird, was zu fetalem Distress führen kann (19,82). Aus demselben Grund sollte die antihypertensive Therapie bei einer hypertensiven Krise unter CTG-Kontrolle geschehen (19). Das Senken des Blutdrucks ist höchst signifikant für das maternale Outcome, sodass es auch unter Extremsituationen wie Eklampsie durchgeführt werden muss (82).

Als first-Line Therapie sollten Nifedipin (peripherer und zentraler Calcium-Antagonist), Labetalol (α- und β-Blocker) und/oder Hydralazin i.v. (Vasodilatator) oder Urapidil (α1-Antagonist) angewandt werden (16,19,54,82). Dabei sind die Vor- und Nachteile der jeweiligen Medikamente zu beachten.

3. **Prävention von mütterlichen Krampfanfällen bei schwerer PE**

   Diese geschieht über die Gabe von Magnesiumsulfat an Patientinnen mit schwerer PE (16,19,82).

   Neu auftretende generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle im Rahmen einer PE sind die typischen Symptome einer Eklampsie (16). Sie gehen oft mit schweren organischen Hirnschäden einher sowie eventuell sogar Koma und Tod. Generell sind die Anfälle mit einem schlechten Outcome für Mutter und Kind sowie verschiedensten Organkomplikationen verbunden (82).

   Aktuell wird die Gabe von Magnesiumsulfat hauptsächlich bei schweren PE-Fällen durchgeführt; ob sie auch bei milder PE indiziert sein könnte, ist derzeit noch umstritten (85).

4. **Überwachung des maternalen & fetalen Outcomes und frühe Entbindung**

   Um den Schweregrad der PE abzuschätzen und rechtzeitig Komplikationen der Frau oder des Fetus erkennen zu können, müssen verschiedene Aspekte regelmäßig überprüft werden.

   Bei der Patientin sollte nach klinischen Anzeichen einer PE gesucht werden wie epigastrische Schmerzen, starke Cephalea und Sehstörungen. Außerdem sollte der Blutdruck und die Proteinurie der Patientin überwacht werden. Weiters sind Laborwerte wie Leberfermente, Nierenparameter, Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten in regelmäßigen Abständen zu erheben, sowie auch die angiogenetischen und anti-angiogenetischen Faktoren (19,82).

   Zur fetalen Überwachung sind regelmäßige CTG-Kontrollen, die sonographisch Überprüfung von Wachstum und Fruchtwassermenge sowie eventuell fetale Dopplersonographie indiziert (19).

Liegt eine schwere PE vor, so sollte die Entbindung im Zeitraum von der 24. bis zur 34.SSW möglichst hinausgezögert werden, um hohe fetale Morbidität und Mortalität durch die Frühgeburtlichkeit zu vermeiden.

Unter folgenden Umständen sollte die Geburt in diesem Zeitraum trotzdem eingeleitet werden: (19,54,82)

- therapie-refraktäre hypertensive Krise
- Zeichen eines maternalen Organversagens (wie akutes Nierenversagen, Lungenödem, kardiale Dekompensation, starke epigastrische Schmerzen)
- Eklampsie
- HELLP oder DIC
- Zeichen einer vorzeitigen Plazentalösung
- Massive IUGR (<5. Perzentile)
- IUFT
- Anhaltendes Oligohydramnion
- Pathologisches CTG

Ansonsten erfolgt die Induktion der Geburt ab der 34. SSW (16).

Sind keine Zeichen einer schweren PE zu finden, so kann unter engmaschiger Überwachung der Schwangerschaft vorerst ein exspektatives Vorgehen angestrebt werden (16,82). Ab der 37. SSW sollte allerdings die Geburt eingeleitet werden, da es nachgewiesen wurde, dass Frauen mit milder PE bei abwartendem Management nach der 36. SSW ein schlechteres Outcome zeigen als Frauen bei denen die Geburt induziert wurde (8). Das Monitoring der Schwerefaktoren muss wiederholt geprüft und bei Zustandsverschlechterung die Entbindung angestrebt werden (82).

1.6. Ziel der Arbeit

Ziel dieser retrospektiven Analyse ist es zu überprüfen, ob mit Hilfe des Zweittrimester-Screenings eine Vorhersage zum Outcome von Risiko-Schwangerschaften bezüglich PE getroffen werden kann.

Dazu wurde ein Hochrisiko-Kollektiv aus Patientinnen der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz gebildet. Dann wurde auf diagnostische Parameter aus den Krankengeschichten der Patientinnen zugegriffen und somit rückwirkend ein Screening durchgeführt. Im Rahmen des Screenings wurde der Pulsalitätsindex sowie das Strömungsverhalten der Uterinarterien, die sFlt-1/PlGF-Ratio sowie das Auftreten einer Hypertonie im zweiten Trimester erhoben.

Je nach Ergebnis des Zweittrimester-Screenings wurden die Patientinnen in 2 Gruppen unterteilt: eine mit negativem Zweittrimester-Screening und eine mit positivem Screening. Dann wurden beide Gruppen auf signifikante Unterschiede im Auftreten von *adverse pregnancy outcome* (APO) verglichen. Für APO wurden als primäre Endpunkte das Entwickeln einer Erkrankung wie PE, HELLP-Syndroms oder Eklampsie definiert. Als sekundäre Endpunkte wurde das Auftreten von IUGR, IUFT und vorzeitige Plazentalösung festgelegt.

In zweiter Instanz versucht diese Arbeit die Frage zu beantworten, ob die ASS-Prophylaxe einen signifikanten Einfluss auf das Outcome der Patientinnen hatte. Unterschiede in der Verteilung der Prophylaxe könnten letztendlich einen wesentlichen Einflussfaktor auf das Auftreten der PE darstellen, was somit die Aussagekraft der Hauptfrage beeinflussen würde.

2. Methoden

Für die retrospektive Analyse wurden Daten von Frauen erhoben, die von 2014 bis 2017 in der Ambulanz für Hochrisiko-Schwangerschaften an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz in Betreuung waren.

Im Rahmen des Zweittrimester-Screenings wurden drei diagnostische Aspekte untersucht:

- Uterinadoppler
- sFlt-1/PlGF-Ratio
- Hypertonie

Dabei wurden die Ergebnisse des Uterinadopplers als auffällig gewertet, wenn ein erhöhter Pulsatilitätsindex, der für den Zeitpunkt in der Schwangerschaft korrigiert wurde, oder bilaterales Notching vorlagen. Die Biomarker-Werte wurden als auffällig interpretiert, wenn die sFlt-1/PlGF-Ratio ≥85 war, was einem hohen Risiko für PE entspricht (66,68). Hypertonie wurde, wie allgemein üblich, bei Blutdruckwerten ≥140/90 mmHg angenommen. Das Screening insgesamt wurde als positiv gewertet, wenn zumindest einer der Parameter erhoben worden und auffällig war; als negativ, wenn zumindest ein Wert vorhanden und dieser unauffällig war.

2.1. Patientinnen-Kollektiv

Mit Hilfe der erhobenen Daten wurden die Patientinnen auf Ein- und Ausschluss-Kriterien überprüft.

Einschlusskriterien

Patientinnen wurden in das Hochrisiko-Kollektiv eingeschlossen, wenn ein positives PE-Screening im ersten Trimester vorlag oder wenn sie nach den klinischen Guidelines des *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) von 2013 ein erhöhtes Risiko für PE aufwiesen (18).

Die NICE-Kriterien werden in Tabelle 2 dargestellt. Laut den NICE-Guidelines zeigen Frauen dann ein erhöhtes Risiko für PE, wenn mindestens 1 Hochrisiko-Faktor oder 2 moderate Risikofaktoren zutreffen: (18)

Hochrisiko-Faktoren

- PE in vorheriger Schwangerschaft
- Chronische Nierenerkrankung
- Autoimmunerkrankung wie SLE oder APLS
- Diabetes mellitus Typ 1 oder 2
- Chronischer Hypertonus

Moderate Risikofaktoren

- Erste Schwangerschaft
- Mütterliches Alter ≥40 Jahre
- Schwangerschaftsintervall >10 Jahre
- BMI ≥35kg/m^2 bei Erstvorstellung
- positive Familienanamnese 1.gradiger Angehöriger (Mutter oder Schwester) bezüglich PE
- Mehrlingsschwangerschaften*

* Mehrlingsschwangerschaften wurden in dieser Analyse ausgeschlossen

Tabelle 2: Kriterien des *National Institute for Health and Care Excellence* für ein erhöhtes PE-Risiko

Das Einschlussalter wurde von mindestens 18 bis maximal 45 Jahren festgelegt. Jede Patientin wurde jeweils nur für die erste den Einschlusskriterien entsprechende Schwangerschaft eingeschlossen, auch wenn sie im betreffenden Zeitraum mehrmals schwanger war.

Ausschlusskriterien

Patientinnen wurden ausgeschlossen, wenn sie nicht an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz entbunden hatten, Daten bezüglich der Einschlusskriterien fehlten, es erst kurz vor der Geburt zur Erstvorstellung kam und bei Mehrlingsschwangerschaften.

Abbildung 1 stellt einen Flow Chart der eingeschlossenen Patientinnen dar.

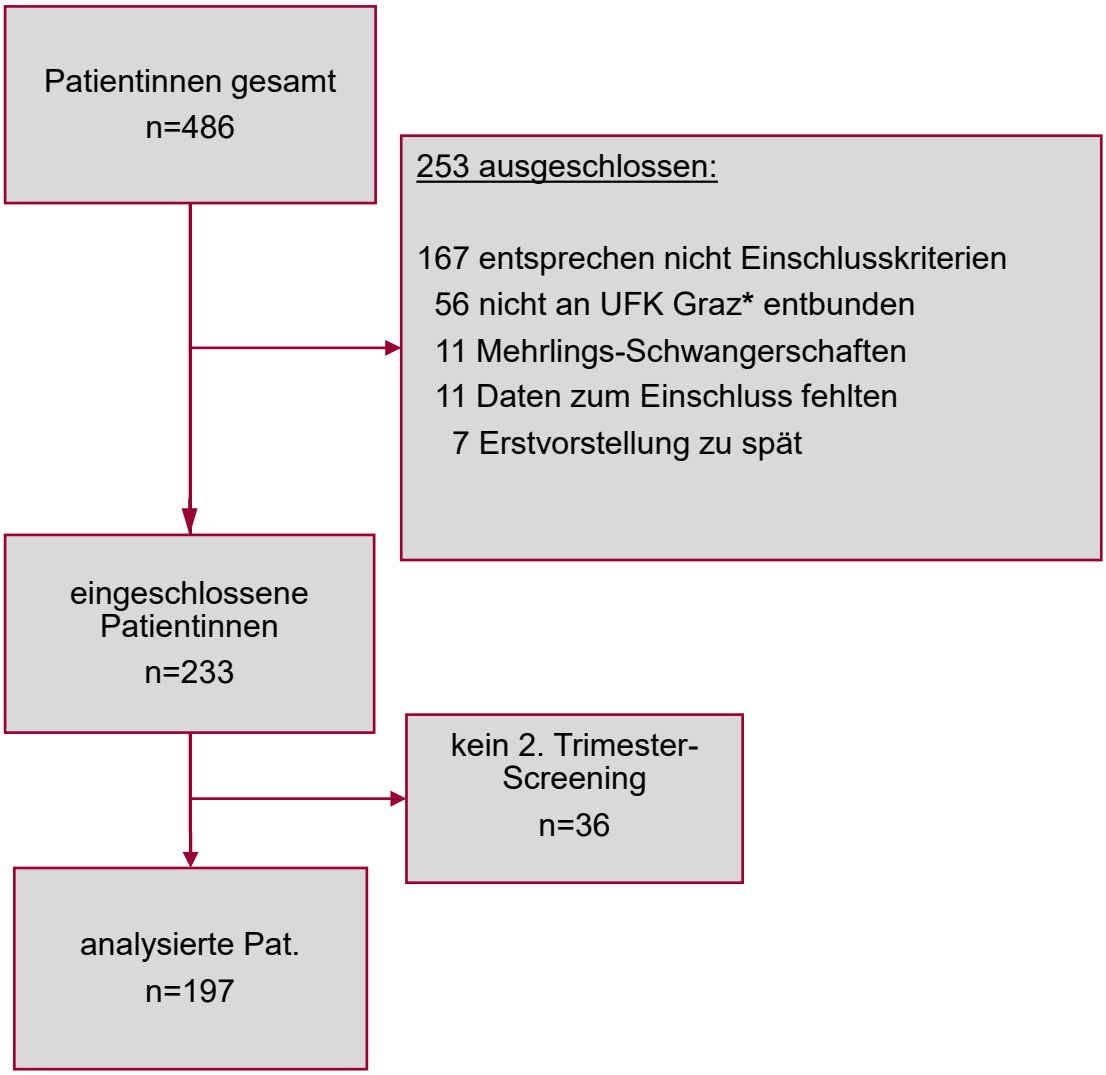

Abbildung 1: Ein- und Ausschluss der Patientinnen
*UFK Graz = Universitätsfrauenklinik Graz

Insgesamt wurden Daten von 486 Patientinnen erhoben. Davon mussten 253 Frauen ausgeschlossen werden. Mit den verbleibenden Daten wurde die deskriptive Statistik ausgearbeitet. 36 Frauen mussten ausgeschlossen werden, da bei ihnen im zweiten Trimester keine der drei Untersuchungen durchgeführt wurden.

2.2. Datenanalyse

Es wurden Daten von 486 Frauen zusammengetragen. Zur Sammlung der Daten wurden die Krankenhaus-Informationssysteme *PIA* und *Medocs* verwendet. Die Auswertung der Uterinadoppler sowie die Blutdruckwerte wurden bestehenden Befunden in diesen Informationssystemen entnommen.

Weiters wurden die Biomarker sFlt-1, PlGF sowie die Ratio sFlt-1/PlGF vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation Graz automatisationsgestützt erhoben und über das Datenregister Medizinische Daten Modell-Portal zur Verfügung gestellt.

Es wurden folgende Daten erhoben:

- Maternale Charakteristika wie BMI, Alter, Ethnizität
- Familiäre Anamnese bezüglich PE, Eklampsie und HELLP
- Geburtshilfliche Anamnese wie Gravidität, Parität, vorherige Aborte und Interruptiones, vorangegangener PE/ Eklampsie/ HELLP, Frühgeburten, IUFT, Feten mit IUGR, Sectiones, Schwangerschaften mit GDM
- Vorerkrankungen wie chronische Hypertonie, DM 1 oder 2, Autoimmunerkrankungen besonders SLE und APLS, PCOS, chronische Nephropathien, Schilddrüsenerkrankungen und Thrombophilien
- Ergebnis des PE-Screening im ersten Trimester
- Einnahme von prophylaktischer Acetylsalicylsäure (ASS) und falls ja, ab welcher SSW

- Diagnostische Parameter: Blutdruck, Uterinadoppler, Laborwerte, Biomarker wie PlGF, sFlt-1 und sFlt-1/PlGF- Ratio
- Pathologien während der Schwangerschaft: GDM, SIH, EO-PE/LO-PE, leichte/schwere PE, Pfropf-PE, HELLP, Eklampsie, IUGR, IUFT
- Geburtsdaten: SSW, Indikation und Modus der Geburt
- Maternale Komplikationen: vorzeitige Plazentalösung, DIC, Gabe von Blutprodukten, postpartale Hämorrhagie, Lungenödem, akutes Nierenversagen, Leberversagen oder –Blutung, ischämischer oder hämorrhagischer Insult, Tod, ICU-Aufnahme

Die Daten wurden in einer Excel-Mappe gesammelt und schließlich auf IBM SPSS Version 25 übertragen. Der Datensatz wurde anonymisiert.

Vor Erhebung der Daten wurde der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz im März 2017 das Konzept der geplanten Analyse vorgelegt. Die Studie wurde genehmigt und das bewilligte Ethikvotum mit der Nummer 23-523 ex 10/11 liegt im Anhang der Arbeit bei.

2.3. Literaturrecherche

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse, die in den theoretischen Teil dieser Arbeit eingegangen sind, wurden einerseits Lehrbüchern und andererseits wissenschaftlichen Artikel und Leitlinien entnommen.

Für das Auffinden Letzterer wurde *PubMed* als Recherche-Plattform genutzt. Es wurde unter dem *MeSH*-Begriff "Pre-Eclampsia", "Pre-Eclampsia/ physiopathology" und "Pre-Eclampsia" in Kombination mit "Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1" und "Placenta Growth Factor", “Doppler ultrasonography“ sowie mit "Abruptio Placentae" gesucht.

Weiters wurde mit Hilfe von *MeSH* auf *PubMed* über das Zeittrimester-Screening und die ASS-Prophylaxe recherchiert.

Außerdem wurden aktuelle Leitlinien zu Präeklampsie und hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen auf der Suchmaschine *Google Scholar* eruiert. Die Referenzen der gefundenen Artikel wurden ebenso verwendet.

2.4. Statistik

Die Patientinnen wurden je nach Ergebnis des Zweittrimester-Screenings in zwei Gruppen unterteilt. Ziel war es die Frage zu beantworten, ob sich zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied im Auftreten eines *adverse pregnancy outcome* (APO) zeigte.

Von besonderem Interesse im Rahmen des klinischen Managements wäre es, wenn sich bei Vorliegen eines einzigen positiven Teils des Zweittrimester-Screenings ein signifikanter Unterschied im Outcome zeigen würde. Dies würde die Interpretation stark vereinfachen und es ermöglichen, eine Vorabschätzung des PE-Risikos Ressourcen schonend zu erarbeiten. Deshalb wurde das Screening als positiv gewertet, wenn zumindest ein Ergebnis der drei Untersuchungen (Uterinadoppler, sFlt-1/PlGF-Ratio, Blutdruck) auffällig war.

Mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Version 25 wurden die Gruppen miteinander mit dem Fischer-Exakt Test verglichen. Das notwendige Wissen für das Erkennen der Voraussetzungen und die korrekte Anwendung des statistischen Tests wurde aus dem *Handbook of biological statistics* von John H. McDonald (86) ermittelt.
Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert <0,05 angenommen.

In einem zweiten Schritt wurden die je nach Screening-Resultat aufgeschlüsselten Gruppen in Subgruppen je nach ASS-Prophylaxe unterteilt. Dann wurde das Outcome in diesen Untergruppen miteinander verglichen, um zu überprüfen, ob die Prophylaxe das APO wesentlich beeinflusst.
Dazu wurde der Fischer-Exakt-Test wiederum als Signifikanztest ausgewählt.

Weiters wurden Charakteristika der Patientinnen, geburtshilfliche Anamnese und maternale Vorerkrankungen, Pathologien während der Schwangerschaft, die Daten zur ASS-Prophylaxe, geburtshilfliche Komplikationen sowie fetales Outcome und Geburtsmodus mit Hilfe von beschreibender Statistik dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

Die deskriptive Statistik beschreibt das Gesamtkollektiv der inkludierten Patientinnen (n=233). Es konnten jedoch nicht alle Parameter von jeder Patientin erhoben werden, weshalb die Gesamtzahl der Patientinnen je nach Parameter variiert. Die prozentuellen Angaben beziehen sich immer auf die Zahl an Patientinnen, bei denen der jeweilige Parameter erhoben werden konnte.

Maternale Charakteristika:

Das minimale Alter der untersuchten Patientinnen war 19 Jahre, das maximale Alter 45 Jahre. Das durchschnittliche maternale Alter betrug 32,3 mit einer Standardabweichung von 5,349, der Median war 32.

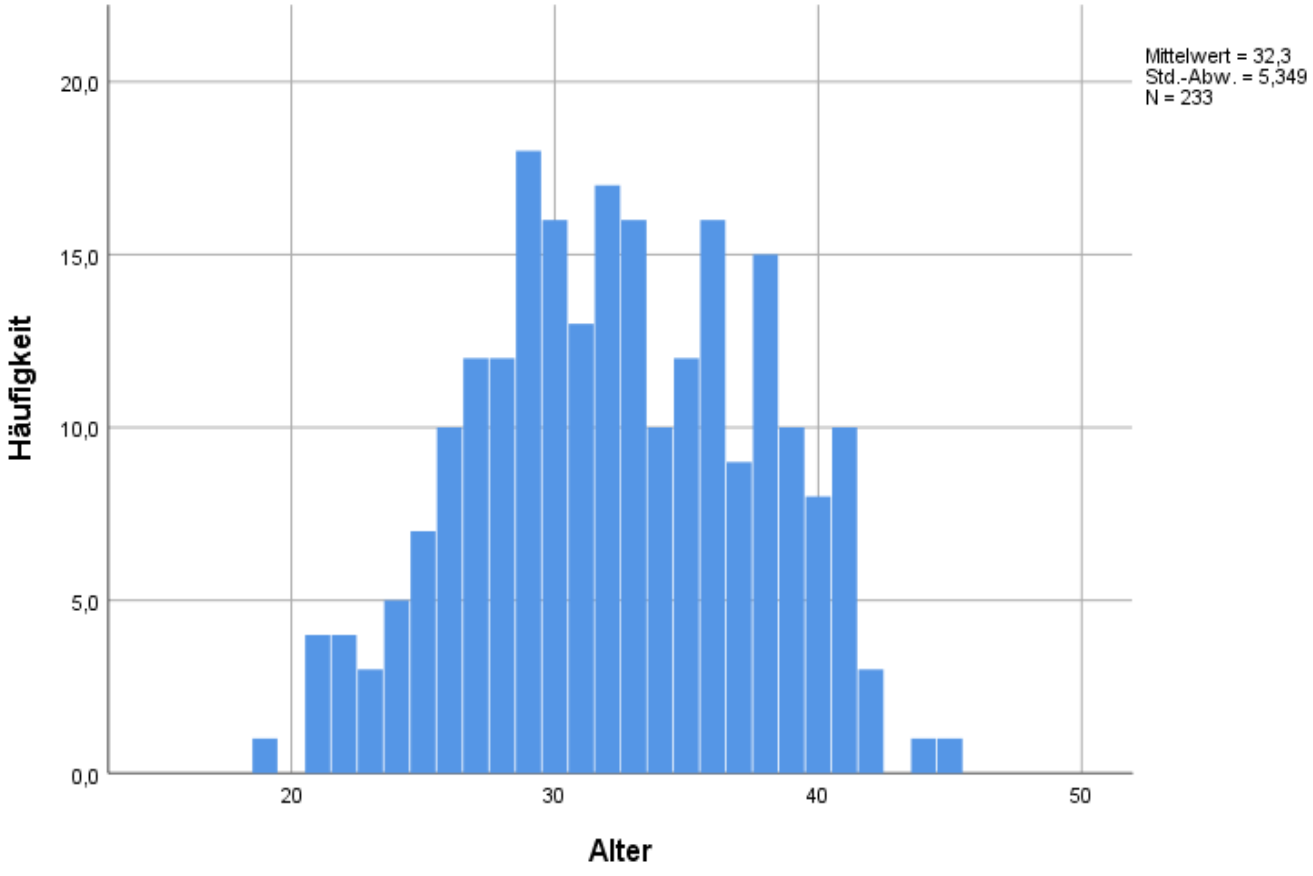

Abbildung 2: Altersverteilung

Der Minimalwert des BMIs war 17,8kg/m^2, der Maximalwert 57,9kg/m^2 und der durchschnittliche BMI lag bei 28,56kg/m^2. Die Standardabweichung zeigte mit 7,817 relativ breite Varianz der Werte. Der Median lag bei 26,4kg/m^2 und der Modus bei 28,56kg/m^2.

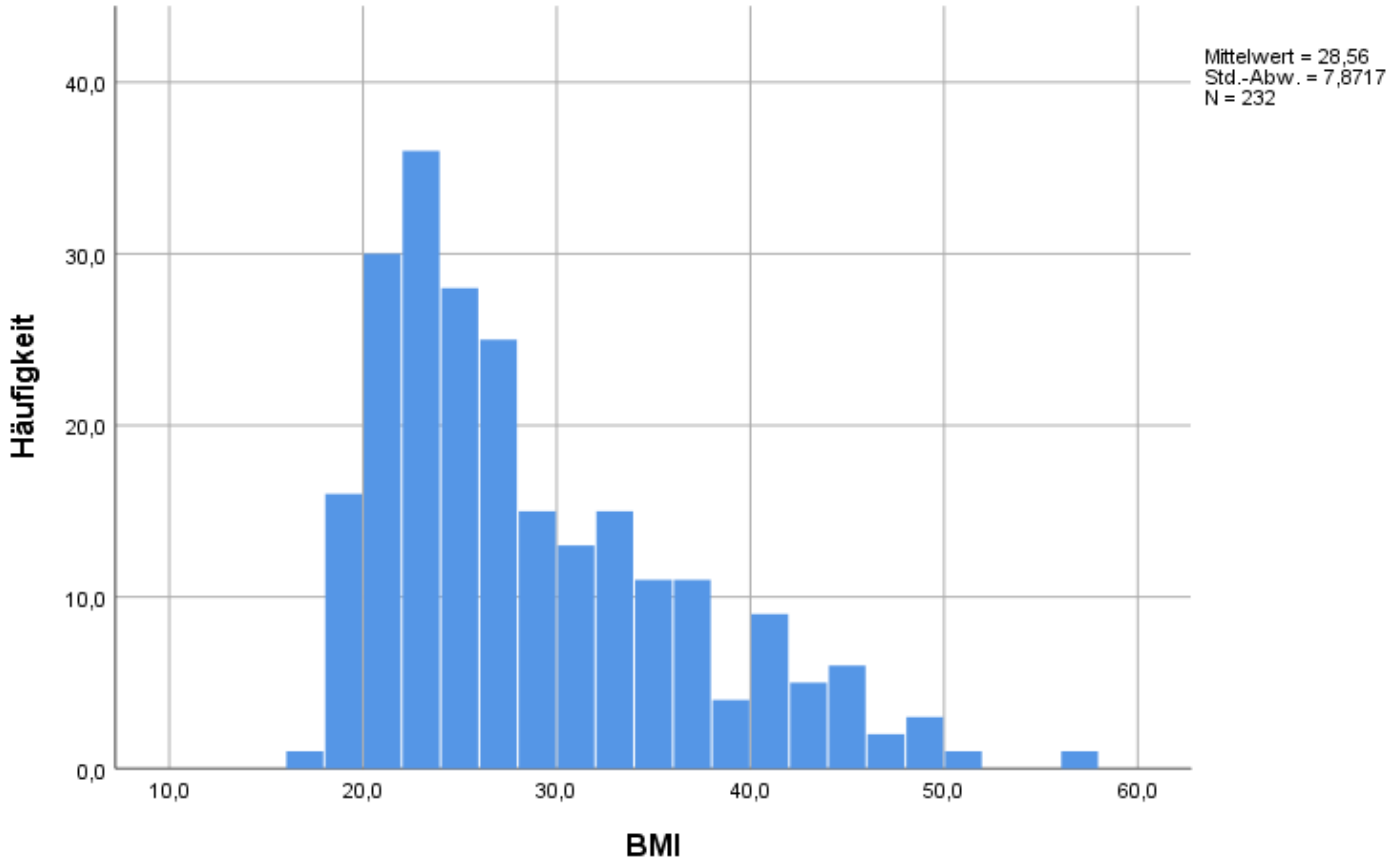

Abbildung 3: Verteilung des Body Mass Index

Von 156 Patientinnen, bei denen die maternale Ethnizität angegeben war, waren 148 Frauen weiß (94,9%), 7 Frauen waren schwarz (4,5%) und eine Frau südasiatisch (0,6%).

Geburtshilfliche Anamnese:

Die Gravidität war im Patientinnen-Kollektiv von 1 bis 7. Die durchschnittliche Gravidität betrug 2,21; der Median 2, ebenso der Modus. Unter den insgesamt 233

Patientinnen waren 81 zum ersten Mal schwanger (34,8%) und 83 Frauen zum zweiten Mal (35,6%). 32 Patientinnen befanden sich in ihrer dritten (13,7%), 22 in ihrer vierten (9,4%), 9 in ihrer fünften (3,9%), 4 in ihrer sechsten (1,7%) und zwei Frauen in ihrer siebten Schwangerschaft (0,9%).

Die Anzahl der Parität reichte von 0 bis 5. Der Mittelwert lag bei 0,77 Geburten, der Median bei einer Geburt, der Modus bei 0 Geburten. Im Patientinnen-Kollektiv waren 104 Nulliparae (44,6%), 96 Primiparae (41,2%), 20 Frauen mit zwei (8,6%), 10 Frauen mit drei (4,3%), 2 Frauen mit vier (0,9%) und eine Frau mit fünf (0,4%) vorherigen Geburten.

	Gravidität	**Parität**	**IUFT**	**Aborte**	**Interruptiones**
0	-	n=104 44,6%	n=228 97,9%	n=179 76,8%	n=222 95,3%
1	n=81 34,8%	n=96 41,2%	n=5 2,1%	n=28 12%	n=9 3,9%
2	n=83 35,6%	n=20 8,6%	-	n=16 6,9%	n=1 0,4%
3	n=32 13,7%	n=10 4,3%	-	n=5 2,1%	-
4	n=22 9,4%	n=2 (0,9%)	-	n=3 1,3%	-
5	n=9 3,9%	n= 1 0,4%	-	n=2 0,9%	-
6	n=4 1,7%	-	-	-	-
7	n= 2 0,9%	-	-	-	-

Tabelle 3: Geburtshilfliche Charakteristika des Patientinnen-Kollektivs

228 Frauen hatten in ihrer geburtshilflichen Anamnese keine Totgeburten bzw. IUFT (97,9%). 5 Patientinnen erlitten zuvor einen IUFT (2,1%). Im Durchschnitt hatten die Patientinnen 0,02 Totgeburten, Median und Modus lagen bei 0.

Die maximale Anzahl an Aborten betrug 5, der Mittelwert lag bei 0,4 Aborten, Modus und Median bei 0. 180 Patientinnen hatten in ihrer Vorgeschichte nie einen Abort (76,8%) gehabt, 28 Schwangere einen (12%), 16 zwei Aborte (6,9%), 5 drei Aborte (2,1%), 3 Schwangere vier (1,3%) und 2 Schwangere fünf Aborte (0,9%).

Im Patientinnen-Kollektiv hatten die Frauen zwischen 0 und maximal 2 Interruptiones. Der Mittelwert lag bei 0,06; Median und Modus bei 0. 222 Patientinnen hatten noch nie eine Interruptio (95,3%), 9 hatten eine (3,9%) und eine Frau hatte zwei (0,9%).

144 oder 61,8% der Patientinnen waren in einer vorherigen Schwangerschaft von PE, HELLP, Eklampsie und SIH betroffen. Davon hatten 16 Frauen (6,9%) in ihrer Vorgeschichte EO-PE, 46 Frauen (19,7%) LO-PE, 23 Frauen (9,9%) HELLP, 3 Frauen (1,3%) eine Eklampsie und 56 Frauen (24%) SIH.

EO-PE	**LO-PE**	**HELLP**	**Eklampsie**	**SIH**	**Frühgeburt**
n=16	n=46	n=23	n=3	n=56	n=37
6,9%	19,7%	9,9%	1,3%	24%	15,9%
IUGR	**IUFT**	**GDM**	**Sectio**	**Pos. Familienanamnese**	
n=31	n=5	n=14	n=72	n=13	
13,3%	2,1%	6%	30,9%	5,6%	

Tabelle 4: Komplikationen in früheren Schwangerschaften

86 Schwangere oder 36,9% des Kollektivs wiesen in ihrer Anamnese weitere Komplikationen während vorherigen Schwangerschaften auf: 37 Frauen (15,9%)

hatten bereits eine Frühgeburt, 31 Frauen (13,3%) eine Schwangerschaft mit IUGR, 5 Frauen (2,1%) einen IUFT, 14 Frauen (6%) litten in früheren Schwangerschaften an GDM.
72 der Patientinnen (30,9%) wurden in einer Vorschwangerschaft per sectionem entbunden. Bei 13 der Frauen (5,6%) lag eine positive Familienanamnese von erstgradigen Angehörigen (Mutter oder Schwester) bezüglich PE vor.

Vorerkrankungen:

Die Patientinnen wiesen diverse Erkrankungen in ihrer Vorgeschichte auf.

Hypertonie	n=105	45,1%
DM Typ1	n=4	1,9%
DM Typ2	n=4	1,9%
PCOS	n=6	2,6%
Schilddrüsen-Erkrankungen	n=67	28,8%
SLE	n=17	7,3%
APLS	n=16	6,9%
sonstige Autoimmunerkrankungen	n=20	8,6%
chronische Nephropathie	n=20	8,6%
Thrombophilie	n=46	19,8%

Tabelle 5: präexistente Erkrankungen im Patientinnen-Kollektiv

So zeigten 105 Frauen (45,1%) eine präexistente Hypertonie, 4 Frauen (1,9%) einen präexistenten DM Typ 1 und 4 Frauen (1,9%) DM Typ 2, 6 Frauen (2,6%) ein PCOS und 67 Frauen (28,8%) Schilddrüsen-Erkrankungen. In 20 Fällen (8,6%) lag eine chronische Nephropathie vor.

Weiters waren 17 Schwangere (7,3%) an SLE, 16 (6,9%) an APLS und 20 Frauen (8,6%) an sonstigen Autoimmunerkrankungen erkrankt.

46 der Patientinnen (19,8%) litten an einer Thrombophilie, wobei 15 von ihnen ein APLS aufwiesen (6,4% des Gesamtkollektivs), 7 (3%) eine MTHFR-Mutation, 5 (2,1%) eine APC-Resistenz, 4 (1,7%) eine Nachweisbarkeit von ANA, 4 (1,7%) eine SLE assoziierte Thrombophilie, 3 (1,3%) eine Prothrombin-Mutation, 2 (0,9%) einen Protein S Mangel und eine Frau (0,4%) eine Homocysteinämie, 3 weitere Frauen (1,7%) hatten andere Thrombophilien oder Mischformen. In 3 Fällen war keine Spezifizierung der Thrombophilie vorhanden.

PE-Screening:

89 Patientinnen (38,9%) wurden im Rahmen der Schwangerschaftsbetreuung einem Erst-Trimester-Screening für PE unterzogen. Davon waren 12 Screenings unauffällig (5,2%) und 77 auffällig (33%). Ein auffälliges Ergebnis wurde definiert als ein PE-Risiko von mindestens 1:200 für die EO-PE (<34. SSW).

ASS-Prophylaxe:

152 Patientinnen (65,2%) des Hochrisiko-Kollektivs erhielten eine ASS-Prophylaxe mit Beginn der Gabe bis zur 16. SSW, 7 Patientinnen (3%) erhielten sie ab der 17. SSW, bei 6 Schwangeren (2,6%) fehlte die Angabe, ab welcher SSW sie die Prophylaxe erhielten. 68 Frauen (29,2%) erhielten keine Prophylaxe.

Gesammelte Einschlussfaktoren:

In Tabelle 6 sind alle Risikofaktoren der Patientinnen dargestellt, die ihren Einschluss begründeten, wobei eine Patientin natürlich mehrere Risikofaktoren erfüllen kann.

	n=233	100%
Z.n. PE	n=88	37,8%
EO-PE	n=16	6,9%
LO-PE	n=46	19,7%
HELLP	n=23	9,9%
Eklampsie	n=3	1,3%
Chron. Hypertonie	n=105	45,1%
Chron. Nephropathie	n=20	8,6%
DM	n=8	3,4%
DM1	n=4	1,7%
DM2	n=4	1,7%
Autoimmunerkrankungen	n=53	22,7%
SLE	n=17	7,3%
APLS	n=16	6,9%
Sonstige	n=20	8,6%
Erste Schwangerschaft	n=81	34,8%
Alter ≥40Jahre	n=23	9,9%
BMI ≥35kg/m^2	n=47	20,2%
Pos. Familienanamnese	n=13	5,6%
Positives PE-Screening	n=77	33%

Tabelle 6: gesammelten Einschlussfaktoren der Patientinnen

Pathologien der analysierten Schwangerschaft:

Unter den Patientinnen war eine Frau, die eine Fehlgeburt erlitt.
An GDM erkrankten 44 der Schwangeren (18,9%). An der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz wird folgende Klassifikation verwendet: White A entspricht einem GDM, der mit diätischen Maßnahmen behandelt wird und White A/B, einem GDM, der einer medikamentösen Therapie bedarf, White B/0 entspricht einem vorbestehendem DM. In 24 Fällen (10,3%) handelte es sich dabei um White A, in 13 Fällen (5,6%) um White A/B und in 7 Fällen (3%) um White B/0.

Von SIH waren 37 Frauen (15,9%) betroffen. Eklampsie trat bei keiner Patientin auf. PE manifestierte sich bei 41 Patientinnen (17,6%), davon waren 11 Frauen von einer EO-PE (4,7%) und 30 Frauen von einer LO-PE (8,6%) betroffen.
Alle 11 Fälle an EO-PE hatten die Charakteristika einer schweren PE. Bei 17 Schwangeren mit LO-PE (56,7%) zeigten sich die Eigenschaften einer schweren PE und bei 13 Schwangeren mit LO-PE (43,3%) eine leichte PE.
Es traten im Kollektiv 3 Fälle (1,3%) an HELLP auf, allen in Zusammenhang mit einer LO-PE.

In 36 Schwangerschaften (10,3%) kam es zu IUGR, wobei dies in 13 Fällen (36,1%) mit einer PE einherging. Die fetalen Wachstumsrestriktionen traten dabei bei 5 Patientinnen in Begleitung einer EO-PE (13,9% von allen IUGR-Fällen bzw. 38,5% der PE assoziierten IUGR-Fälle) und bei 8 Patientinnen mit einer LO-PE auf (22,2% der IUGR- bzw. 61,5% der PE assoziierten IUGR-Fälle) und bei einer Patientin (0,4%) in Verbindung mit HELLP.

Zwei Schwangerschaften im Kollektiv endeten in einem IUFT (0,9%), beide Male im Zusammenhang mit einer vorzeitigen Plazentalösung. Eine Abruptio placentae trat dabei in Verbindung mit einer EO-PE auf und eine ohne Auftreten von PE.
Bei 7 Frauen (3%) kam es in der Schwangerschaft zu einer vorzeitigen Plazentalösung. Davon traten drei (33,3%) in Assoziation mit einer EO-PE und eine (0,4%) in Assoziation mit einer LO-PE auf.

Die graphische Darstellung ist auf Abbildung 4 zu sehen.

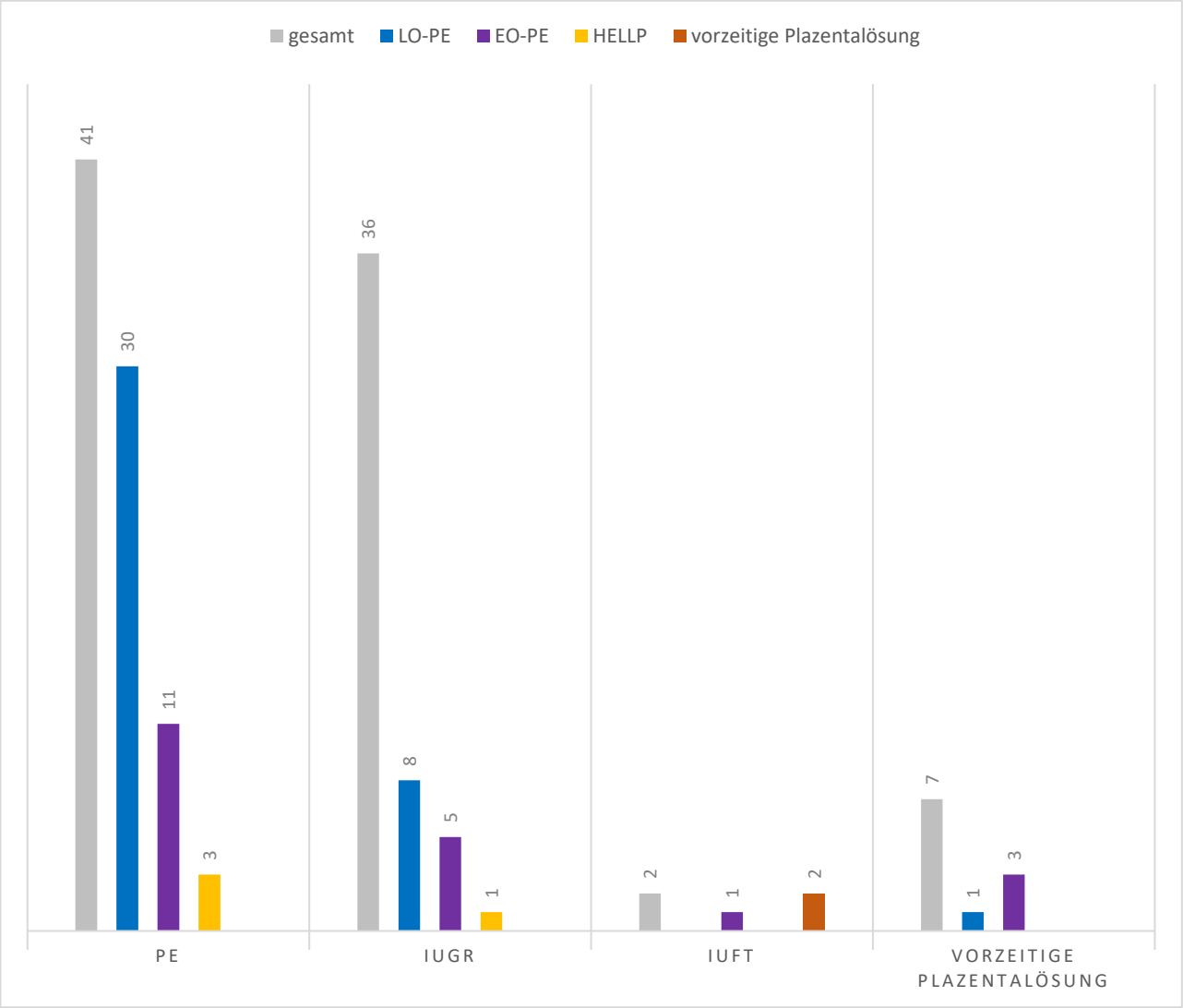

Abbildung 4: primäre und sekundäre Endpunkte im Patientinnen-Kollektiv

Sonstige maternale und geburtshilfliche Komplikationen:

Neben den zuvor erwähnten Pathologien gab es im Kollektiv 115 Fälle (49,4%) an anderen Komplikationen. Da es sich bei dem Patientinnen-Kollektiv um eine Hochrisiko-Gruppe handelt, waren verschiedenste geburtshilfliche Komplikationen, sowie Dekompensationen von Grunderkrankungen relativ häufig. Nur Krankheiten im Formenkreis der PE und der Plazentainsuffizienz und keinerlei andere Komplikationen gingen in die Kategorie der APO ein.

Die Verteilung weiterer maternaler und geburtshilflicher Komplikationen ist in Tabelle 7 dargestellt.

präpartale Komplikationen, die eine Geburts-Indikation darstellten:		
pathologisches CTG	n=28	12%
vorzeitiger Blasensprung	n=18	7,7%
Dekompensation mütterlicher Grunderkrankung	n=16	6,9%
akutes Nierenversagen	n=3	1,3%
hypertensive Krise	n=15	6,4%
Geburtsstillstand	n=15	6,4%
drohende Asphyxie	n=8	3,4%
Lageanomalie	n=8	3,4%
vaginale Blutung	n=4	1,7%
Uterusruptur	n=1	0,4%
postpartale Komplikationen:		
Aufnahme in ICU	n=5	2,1%
Gabe von Blutprodukten	n=5	2,1%
akutes Nierenversagen	n=2	0,9%
DIC	n=1	0,4%

Tabelle 7: sonstige maternale und geburtshilfliche Komplikationen

Geburtsmodus:

Im Kollektiv entbanden 89 Patientinnen vaginal (38,2%), 70 hatten eine primäre Sectio (30%), 47 hatten eine sekundäre Sectio (20,2%), 19 Frauen entbanden vaginal-operativ also mit Forceps oder Vakuum-Extraktion (8,2%), bei 7 Patientinnen war eine Notsectio nötig (3%).

Fetales Outcome:

Die innerhalb der Schwangerschaften aufgetreten Fälle an IUGR und IUFT wurden zuvor bereits beschriebenen. Zusätzlich traten in 63 Schwangerschaften weitere fetale Komplikationen auf. Es kam dabei zu 46 Frühgeburten, davon wurden 33 Feten (14,2%) ab der 34. bis zur 37. SSW geboren, 13 (5,6%) vor der 34. SSW. Dabei trat die Frühgeburtlichkeit in 14 Fällen (30,4% der Frühgeburten) in Zusammenhang mit PE auf; unter den 13 Frühgeburten vor der 34. SSW in 8 Fällen aufgrund von EO-PE (61,5% der Frühgeburten vor der 34. SSW).

Zwei Feten zeigten angeborene Fehlbildungen (0,9%). Bei 2 Geburten kam es zu einer Asphyxie (0,9%). Insgesamt mussten von 233 Neugeborenen 39 (16,4%) auf der NICU intensivmedizinisch nachbetreut werden.

3.2. Analytische Statistik

Die analytische Statistik bezieht sich auf die Patientinnen, die nach Zweittrimester-Screening (n=197) und ASS-Prophylaxe (n=195) analysiert wurden.

3.2.1. Outcome nach Zweittrimester-Screening

Die Patientinnen wurden im zweiten Trimester verschiedener diagnostischer Untersuchungen unterzogen. Als Parameter des Zweittrimester-Screenings wurden Blutdruck, Impedanz-Indices der Uterinarterien (Pulsatilitätsindex und Notching) sowie die Ratio aus angiogenen Faktoren (sFlt-1/PlGF) definiert.

Dabei wurden die Ergebnisse des Uterinadopplers als auffällig gewertet, wenn ein erhöhter Pulsatilitätsindex oder bilaterales Notching vorlagen. Die Biomarker-Werte wurden als auffällig interpretiert, wenn die sFlt-1/PlGF-Ratio ≥85 war. Hypertonie wurde, wie allgemein üblich, bei Blutdruckwerten ≥140/90 mmHg angenommen.

Das Screening insgesamt wurde als positiv gewertet, wenn zumindest einer der Parameter erhoben worden und auffällig war; als negativ, wenn zumindest ein Wert vorhanden und dieser unauffällig war.

Frauen wurden in eine Gruppe mit auffälligem und eine mit unauffälligem Screening-Ergebnis aufgeteilt. Die beiden Gruppen wurden auf signifikante Unterschiede im Auftreten von APO getestet, also PE, Eklampsie, HELLP, IUGR, IUFT und vorzeitige Plazentalösung.

Aufgrund des kleinen Kollektivs wurde der Fisher-Exakt-Test als Signifikanztest ausgewählt. Statistische Signifikanz wurde ab einem p-Wert <0,05 angenommen. 60 der Patientinnen (30,5%) wiesen ein negatives Zweittrimester-Screening auf, 137 ein positives Screening-Ergebnis (69,5%).

Die Aufschlüsselung der Gruppen nach Screening und Schwangerschafts-Outcome sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Zweittrimester-Screening	kein APO	APO	gesamt
negativ	n=47 23,9%	n=13 6,6%	n=60 30,4%
positiv	n=93 47,2%	n=44 22,3%	n=137 69,5%
gesamt	n=140 71,1%	n=57 28,9%	n=197 100%

Tabelle 8: Aufschlüsselung der Gruppen nach Screening und Outcome

Zwischen den Gruppen mit positivem und negativem Zweittrimester-Screening lag ein relativer Unterschied in der Verteilung von APO bzw. kein APO vor. So zeigten 44 der Frauen mit positivem Screening und somit 32,1% dieser Untergruppe und nur 13 der Frauen mit negativem Screening also 21,7% der Untergruppe ein APO; es handelte sich jedoch nicht um einen signifikanten Unterschied im Auftreten von APO (p-Wert=0,172).

3.2.2. ASS-Prophylaxe in beiden Gruppen

Zwischen den beiden Gruppen gab es einen leichten Unterschied in der Gabe der ASS-Prophylaxe. So erhielten nur 60% der Patientinnen mit negativem Zweittrimester-Screening und 74,8% derjenigen mit positivem Screening eine Prophylaxe. Insgesamt erhielten 135 Patientinnen (69,2%) eine ASS-Prophylaxe.

Um den Einfluss des präventiven Aspirins auf das Auftreten von APO abschätzen zu können, wurden in einem zweiten Schritt die Gruppen mit positivem beziehungsweise negativem Screening in Subgruppen je nach ASS-Prophylaxe unterteilt. Ausschlaggebend war bei der Aufschlüsselung dabei, ob die Patientinnen vor der 16.SSW Aspirin erhielten. So entstanden vier Untergruppen:

- Positives Zweittrimester-Screening, ASS-Prophylaxe erhalten
- Positives Zweittrimester-Screening, keine ASS-Prophylaxe erhalten
- Negatives Zweittrimester-Screening, ASS-Prophylaxe erhalten
- Negatives Zweittrimester-Screening, keine ASS-Prophylaxe erhalten

	kein ASS	**ASS**	**gesamt**
Zweittrimester-Screening negativ	n=24 12,3%	n=34 17,4%	n=58 29,7%
Zweittrimester-Screening positiv	n=36 18,5%	n=101 51,8%	n=137 70,3%
gesamt	n=60 30,8%	n=135 69,2%	n=195 100%

Tabelle 9: Subgruppen nach Screening und ASS-Prophylaxe

Dann wurde das Outcome der Frauen mit positivem Screening und gegensätzlichem Status in der ASS-Prophylaxe auf Unterschiede bezüglich des APO geprüft. Weiters wurden die Gruppen mit negativem Screening mit und ohne ASS-Prophylaxe miteinander bezüglich der Häufigkeit an APO verglichen. Zusätzlich wurden die Subgruppen (mit positivem bzw. negativem Screening), die keine ASS-Prophylaxe erhalten hatten auf signifikante Differenzen im Outcome getestet. Als Signifikanz-Test wurde der Fisher-Exakt-Test verwendet.

Es lagen von 195 Patientinnen Daten zu sowohl dem Zweittrimester-Screening als auch zur ASS-Prophylaxe vor. Zwischen keiner der Untergruppen gab es signifikante Unterschiede im Auftreten von APO.

Der Vergleich zwischen den beiden Subgruppen mit positivem Screening (mit und ohne ASS-Prophylaxe) ergab einen p-Wert von 0,406.

Zweittrimester-Screening positiv	**kein APO**	**APO**	**gesamt**
kein ASS	n=22 16,1%	n=14 10,2%	n=36 26,3%
ASS	n=71 51,8%	n=30 21,9%	n=101 73,7%
gesamt	n=93 67,9%	n=44 32,1%	n=137 100%

Tabelle 10: Vergleich der Subgruppen mit positivem Screening mit/ohne ASS

Zwischen den beiden Patientinnen-Anteilen mit negativem Screening (mit und ohne ASS-Prophylaxe) zeigte sich ein p-Wert von 0,498 bezüglich des Auftretens von APO.

Zweittrimester-Screening negativ	kein APO	APO	gesamt
kein ASS	n=18 31%	n=6 10,3%	n=24 41,3%
ASS	n=29 50%	n=5 8,6%	n=34 58,6%
gesamt	n=47 81%	n=11 19%	n=58 100%

Tabelle 11: Vergleich der Subgruppen mit negativem Screening mit/ohne ASS

Auch zwischen den Untergruppen, die beide keine ASS-Prophylaxe erhalten hatten, aber unterschiedliche Screening-Ergebnisse hatten, war der p-Wert bezüglich des Outcomes mit 0,402 klar außerhalb des signifikanten Bereichs

kein ASS	kein APO	APO	gesamt
Zweittrimester-Screening negativ	n=18 30%	n=6 10%	n=24 40%
Zweittrimester-Screening positiv	n=22 36,7%	n=14 23,3%	n=36 60%
gesamt	n=40 66,7%	n=20 33,3%	n=60 100%

Tabelle 12: Vergleich der Subgruppen ohne ASS mit pos./neg. Screening

4. Diskussion

Die retrospektive Analyse untersucht eine mögliche Anwendung des Zweittrimester-Screenings für die Prädiktion von PE und für andere mit Plazentainsuffizienz assoziierten Erkrankungen. Im Rahmen der Arbeit wurden die Daten von 486 Frauen erhoben, die von 2014-2017 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz in der Ambulanz für maternale Erkrankungen in der Schwangerschaft in Behandlung waren. Die Patientinnen wurden auf Risikokriterien untersucht, um jene Frauen zu erkennen, die ein erhöhtes Risiko für PE/HELLP/Eklampsie und IPD aufwiesen. Letztendlich ergab sich ein Kollektiv von 197 Patientinnen. Sie wurden je nach Resultat des Zweittrimestersscreenings in Gruppen aufgeteilt und bezüglich des Schwangerschafts-Outcomes verglichen. Weiters wurden maternale Charakteristika und Merkmale der Schwangerschaft erhoben, und deren Häufigkeit deskriptiv beschrieben.

4.1. Maternale Charakteristika

Die Studien von O'Gorman et al., Gallo et al. und Stepan et al., deren Kollektive hier verglichen werden, waren die einzigen frei zugänglichen und annährend zur Diskussion passenden Arbeiten, die aus einer umfassenden Literaturrecherche erhoben wurden.(13,17,64) Ihre Studienkollektive unterscheiden sich jedoch aufgrund anderer Einschlusskriterien wesentlich. So wurden die Kollektive in den Studien von Gallo et al. und O'Gorman et al. bei Routine-Untersuchungen während der Schwangerschaft rekrutiert.(13,17) Bei Stepan et al. wurden Patientinnen eingeschlossen mit pathologischem Uterinadoppler-Signal in der 19.-24. SSW und jene mit metabolischen oder kardiovaskulären Erkrankungen exkludiert.(64) In dieser Studie wurden die Patientinnen in einer Spezial-Ambulanz rekrutiert und wiesen dementsprechend andere Charakteristika auf.

Das mediane Alter der analysierten Patientinnen war 32 Jahre, was in etwa dem medianen Patientenalter der Studie von O'Gorman et al. sowie von Gallo et al. entspricht, die bei 30,8 bzw. 31,3 und 31,3 bzw. 31,8 Jahren lagen (13,17). Verglichen dazu beschreiben Stepan et al. ein wesentlich geringeres durchschnittliches Alter von 28,4 Jahren in ihrem Kollektiv (64).

Die Patientinnen wiesen einen mittleren BMI von 28,56kg/m^2 und einen medianen BMI von 26,4kg/m^2 auf. Gallo et al. und O'Gorman et al. schildern ähnliche mediane BMIs mit je nach Subgruppen 25,8 bzw. circa 28,5 kg/m^2 und 25,9 bzw. 28,8 kg/m^2 (13,17). Stepan et al. fanden unter ihren Patientinnen einen geringeren durchschnittlichen BMI von 24,9kg/m^2 (64).

94,9% der Frauen, bei denen Daten zur maternalen Ethnizität angegeben waren, waren weiß, 4,5% schwarz und 0,6% südasiatisch. Die ethnische Zusammensetzung des Patientinnen-Kollektiv ist damit deutlich homogener als in anderen Arbeiten (9,13,17).

In der Analyse waren 104 Nulliparae, was 44,6% des Gesamtkollektivs ausmacht. In anderen Studien fanden sich etwas mehr Erstgebärende unter den Patientinnen mit 50,9% bei Stepan et al., 50,1% bzw. 61,6% bei O'Gorman et al. und 49-63% bei Gallo et al (13,17,64).

Im Patientinnen-Kollektiv waren 81 Primigravidae, was einem Anteil von 34,8% entspricht. Gravidität wurde in Studien weniger häufig genannt als Parität. Stepan et al. beschrieben sie allerdings, wobei die Anzahl an ersten Schwangerschaften mit 39,7% etwas höher lag (64).

Unter den eingeschlossenen Schwangeren hatten 105 Frauen oder 45,1% eine chronische Hypertonie, was signifikant über dem Anteil an hypertonen Patientinnen in anderen Untersuchungen liegt: So hatten in anderen Studien nur 1,1-13,7% der Frauen im Patientengut vorbestehende Hypertonie (9,13,17) .

8 Frauen oder 3,4% der Patientinnen wiesen einen präexistenten Diabetes mellitus auf; andere Autoren beschreiben mit 0,8-3,8% ähnliche Häufigkeiten von DM unter den von ihnen untersuchten Frauen (13,17).

Im Kollektiv der Arbeit befanden sich 33 Schwangere (14,2%), die an SLE und/oder APLS erkrankt waren, was bedeutend mehr ist als in anderen Studien. So beschreiben O'Gorman et al. und Gallo et al. einen Prozentsatz von 0,2-1,1% (13,17).

Bei 5,6% der Patientinnen lag eine positive Familienanamnese von erstgradigen Angehörigen (Mutter oder Schwester) bezüglich PE vor. Andere Autoren geben ähnliche Angaben zu ihren Studienpopulationen mit 3,6-8,5% an positiven Familienanamnesen (13,17).

Unter den Frauen, die bereits zuvor schwanger gewesen waren, war bei 88 oder 37,8% der Patientinnen PE in einer vorherigen Schwangerschaft aufgetreten. In den Studien von O'Gorman et al. und Gallo et al. lag die Rate an vorheriger PE bei 2,6-16% und damit deutlich niedriger als in dieser Arbeit (13,17).

4.2. Outcome der Schwangerschaften

37 Frauen oder 15,9% waren von SIH betroffen und 41 Patientinnen oder 17,6% von PE, was einen deutlich höheren Anteil darstellt, als in den zuvor erwähnten Studienpopulationen von Gallo et al. und O'Gorman et al., die ein Auftreten 2,4% SIH und 2,2% bzw. 2,7% an PE beschreiben (13,17).
Stepan et al. identifizierten in ihrer Arbeit Hochrisikopatientinnen mit Hilfe von pathologischen Resultaten der Dopplersonographie der Uterinarterien und fanden eine vergleichbare Häufigkeit an PE mit 19% (64). Dies lässt vermuten, dass jenes Patientinnen-Kollektiv eine ähnliche Risikoverteilung aufwies wie das Kollektiv in dieser Analyse.

Vergleicht man aber die Verteilung der Patientinnen in den Subgruppen der PE zeigt sich ein deutlicher Unterschied zu der Arbeit von Stepan et al. So waren 11 Frauen von einer EO-PE (4,7%) und 30 Frauen von einer LO-PE (8,6%) betroffen; in der Vergleichsstudie machten die Patientinnen mit EO-PE 14,3% und jene mit LO-PE nur 4,8% des Gesamtkollektivs aus (64). Ebenfalls zeigten sich Differenzen bei der Häufigkeit von IUGR: in dieser Analyse waren davon 10,3% der Schwangerschaften betroffen im Unterschied zu 20,6% bei Stepan et al. (64).

Eklampsie trat bei keiner Patientin auf. Steegers et al. geben an, dass etwa 1-2% der Frauen mit schwerer PE Eklampsie entwickeln (60). Bei 28 Fällen an schwerer PE würde das bedeuten, dass sich in diesem Kollektiv erwartungsgemäß bei 0-1 Patientin eklamptische Anfälle zeigen würden. Folglich entspricht der Umstand, dass bei keiner Frau Eklampsie auftrat, der beschriebenen Inzidenz jener Arbeit.

Zu einer vorzeitigen Plazentalösung kam es in 7 Fällen oder 3% der Schwangerschaften und damit etwas häufiger als bei Schwangerschaften in der Allgemeinbevölkerung, wo die Prävalenz laut Studien von Ananth et al. oder von Parker et al. bei etwa 1% bzw. 0,3-2,3% liegt (25,55).

4.3. Zweittrimester-Screening

In der Literatur wird beschrieben, dass Zweittrimester-Screenings, die maternale Risikofaktoren, Blutdruckwerte, angiogenetische und anti-angiogenetische Biomarker sowie die Dopplersonographie der Uterinarterien beinhalten, gute prädiktive Werte liefern bezüglich des Auftretens von PE (17,19,64). Gallo et al. konnten in einer Studie zeigen, dass ein Zweittrimester-Screening in der 19.-24. SSW mit diesen diagnostischen Mitteln eine Detektionsrate von PE von 99% vor der 32. SSW, von 85% vor der 37. SSW und von 46% ab der 37. SSW aufwiesen (17). Ähnliche Resultate wurden von Stepan et al. mit Hilfe eines Screenings von Hochrisiko-Patientinnen in der gleichen Schwangerschaftsperiode unter Verwendung von sFlt-1/PlGF-Ratio und Dopplersonographie erzielt (64).

Verschiedene Autoren empfehlen in Hochrisiko-Kollektiven das Risiko zur Entwicklung von PE im zweiten Trimester zu evaluieren (9,13,17,64). Dies ermöglicht Frauen zu identifizieren, die engmaschig monitorisiert werden sollten, da sie ein hohes Risiko tragen eine PE vor der 32. SSW zu entwickeln. Weiters können Patientinnen erkannt werden, die ein erhöhtes Risiko einer EO-PE zeigen und in der 32. SSW re-evaluiert werden sollten (17).

Auch wenn diese Testverfahren in bestimmten Settings eine Risikostratifizierung ermöglichen, gibt es derzeit keine offiziellen Leitlinien-Empfehlungen zu ihrer Anwendung (16).

Ziel dieser Arbeit war es zu überprüfen, ob es bei Anwendung eines Zweittrimester-Screenings möglich wäre, bereits bei Nachweisbarkeit einer der drei Faktoren Hypertonie, auffällige Dopplersonographie der Uterinarterien oder Erhöhung der sFlt-1/PlGF-Ratio eine Aussage über das Risiko zur Entwicklung einer PE oder anderer mit Plazentainsuffizienz assoziierter Erkrankungen zu treffen: Das Ergebnis der Analyse zeigt, dass dies innerhalb dieses Kollektivs nicht der Fall ist.

Die Analyse der Subgruppen mit positiven beziehungsweise negativem Zweittrimester-Screening und vorhandener ASS-Prophylaxe ergaben, dass das Screening auch dann nicht geeignet war signifikante Unterschiede im Outcome vorherzusagen, wenn der mögliche Einfluss durch die Aspirin- Prophylaxe ausgeschaltet wurde.

Eine potentielle Ursache dafür ist einerseits die Tatsache, dass ein Großteil der Patientinnen im zweiten Trimester erhöhte Blutdruckwerte zeigte, was vermutlich darauf zurück zu führen ist, dass chronische Hypertonie ein Einschlusskriterium war. In weiteren Analysen ist zu untersuchen, ob das Screening in einer derartigen Hochrisiko-Gruppe aussagekräftigere Ergebnisse liefern würde, wenn zumindest zwei der drei Testparameter für ein positives Screening-Ergebnis als auffällig beurteilt werden müssen. Damit könnten erhöhte Blutdruckwerte nicht alleine für ein positives Resultat ausschlaggebend sein.

Andererseits umfasst der Endpunkt dieser Arbeit mit *„adverse pregnancy outcomes“* verschiedene Krankheitsentitäten, die unterschiedlichen Ursprungs sein können und nicht alle unbedingt direkt mit PE assoziiert sein müssen (55). So wurden zum Beispiel alle IUGR oder vorzeitige Plazentalösungen mit in die Analyse eingeschlossen und die zu Grunde liegende Ätiologie konnte rückblickend nicht erhoben werden. Allenfalls würde die Unterteilung des Kollektivs in Subgruppen je nach spezifischem Outcome eine Möglichkeit weiterer Forschungsfragestellungen darstellen.

4.4. ASS-Prophylaxe

Die Gabe der ASS-Prophylaxe veränderte das Auftreten von APO in dieser Analyse nicht: so konnte weder in der Gruppe mit positivem Screening eine relevante Differenz zwischen Patientinnen mit und ohne ASS-Prophylaxe festgestellt werden, noch in der Gruppe mit negativem Screening-Resultat.

Es handelt sich hierbei allerdings nicht um die Hauptfrage sondern um eine Subgruppen-Analyse, für die die nötige Fallzahl nicht gegeben war. Weiters wurde die Dosierung des ASS nicht erhoben, was allerdings für die Analyse von entscheidender Bedeutung ist.

4.5. Limitationen

Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse handelt, waren nicht alle Daten vollständig erhebbar. Gleichzeitig verhinderte dies, dass verschiedene Komplikationen wie IUGR oder vorzeitige Plazentalösung weiter nach ätiologischen Aspekten analysiert werden konnten.

Zugleich besteht die Möglichkeit, dass die Einschlusskriterien insbesondere Patientinnen mit Risiko für EO-PE erfassen und dass somit die LO-PE in der Studie nur unzureichend repräsentiert wurde. Das ist vor allem darauf zurück zu führen, dass Früherkennungs-Strategien am besten frühe Formen der PE detektieren und weniger gute Resultate gegenüber LO-PE oder PE am Geburtstermin zeigen. So identifizieren die Kriterien der NICE-Guidelines nur 35-40% der LO-PE (10), das PE-Screening innerhalb der 11.-14. SSW der FMF 40-69% der späteren PE-Formen (70).

Die Inzidenz der PE ist unter unselektierten schwangeren Patientinnen nicht besonders hoch und die LO-PE stellt mit >80% bei weitem die häufigste Form der PE dar (26). Deshalb besteht die Gefahr, dass sehr kleine Kollektive entstehen, wenn Hochrisiko-Gruppen mit Hilfe von Methoden stratifiziert werden, die die am weitesten verbreitete Unterform dieser Erkrankung nicht ausreichend erkennen.

Tatsächlich war die Fallzahl an APO in der Studie relativ niedrig, was die Analyse von Untergruppen nicht möglich machte. Um dieses Problem zu umgehen, hätte die Arbeit wohl multizentrisch oder über einen längeren Zeitraum angelegt werden müssen.

5. Conclusio

In dieser Hochrisiko-Gruppe für Präeklampsie konnte mittels des Modells des Zweittrimester-Screenings, mit mindestens einem auffälligen Wert von drei Faktoren nämlich Dopplersonographie der Uterinarterien, Biomarker und Blutdruckwerten, keine signifikante Abschätzung des Schwangerschaftsoutcomes in Hinblick auf PE oder auf mit Plazentainsuffizienz assoziierten Erkrankungen getroffen werden. Dies traf auch dann zu, wenn der Einfluss der unterschiedlichen Verteilung der ASS-Prophylaxe innerhalb der Gruppen ausgeschaltet wurde.

Dementsprechend war die retrospektive Anwendung dieses Schemas des Screenings in unserem Kollektiv nicht zur Risikostratifizierung von Hochrisiko-Patientinnen bezüglich PE geeignet. Reevaluieren der Kombination der Screening-Parameter und Subgruppen-Analysen in einem größeren Patientinnen-Kollektiv könnten jedoch noch weitere Einblicke zu dieser Fragestellung gewähren.

6. Literaturverzeichnis

1. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. Seminars in Perinatology. Juni 2009;33(3):130–7.

2. Thornton C, Dahlen H, Korda A, Hennessy A. The incidence of preeclampsia and eclampsia and associated maternal mortality in Australia from population-linked datasets: 2000-2008. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Juni 2013;208(6):476.e1-476.e5.

3. Weltgesundheitsorganisation, Herausgeber. Make every mother and child count. Geneva; 2005. 229 S. (The world health report).

4. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. The Lancet. April 2006;367(9516):1066–74.

5. Nguyen Ngoc NT. Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. Bulletin of the World Health Organization. 1. September 2006;84(9):699–705.

6. Rath W, Fischer T. Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. Deutsches Ärzteblatt. 2009;106(45):733–8.

7. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. The Lancet. 5. Januar 2008;371(9606):75–84.

8. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, u. a. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. The Lancet. 19. September 2009;374(9694):979–88.

9. Tsiakkas A, Saiid Y, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30-34 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol. 2016;215(1):87.e1-87.e17.

10. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Juli 2015;213(1):62.e1-62.e10.

11. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. Fetal Diagnosis and Therapy. 2013;33(1):8–15.

12. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultralsound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 1. März 1996;7(3):182–8.

13. O'Gorman N, Tampakoudis G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. - PubMed - NCBI. Ultrasound Obstet Gynecol. Mai 2016;47(5):565–72.

14. Tan MY, Wright D, Koutoulas L, Akolekar R, Nicolaides KH. Comparison of screening for pre-eclampsia at 31-34 weeks' gestation by sFlt-1/PlGF ratio and a method combining maternal factors with sFlt-1 and PlGF. Ultrasound Obstet Gynecol. Februar 2017;49(2):201–8.

15. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, u. a. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. N Engl J Med. 7. Januar 2016;374(1):13–22.

16. American College of Obstetricians and Gynecologists, Herausgeber. Hypertension in pregnancy. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2013. 89 S.

17. Gallo DM, Wright D, Casanova C, Campanero M, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19-24 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(5):619.e1-619.e17.

18. National Institute for Health and Care Excellence. Quality statement 2: Antenatal assessment of pre-eclampsia risk | Hypertension in pregnancy | Quality standards QS35 | NICE [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2013 [zitiert 20. Mai 2019]. Verfügbar unter: https://www.nice.org.uk/guidance/qs35/chapter/Quality-statement-2-Antenatal-assessment-of-pre-eclampsia-risk

19. Kuse-Föhl S, Klockenbusch W, Rath W, Schauf B, Schlembach D, Stepan H, u. a. 05/018 – S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen [Internet]. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 2013 [zitiert 22. Mai 2019]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-verlaengert.pdf

20. Goerke K, Steller J, Valet A. Klinikleitfaden Gynäkologie Geburtshilfe. 9. Aufl. München: Elsevier; 2016. 724 S. (Klinikleitfaden).

21. Chaiworapongsa T, Chaemsaithong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. Nature Reviews Nephrology. August 2014;10(8):466–80.

22. NHS UK. Stillbirth [Internet]. nhs.uk. 2018 [zitiert 2. Juni 2019]. Verfügbar unter: https://www.nhs.uk/conditions/stillbirth/

23. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 1. Februar 2011;90(2):140–9.

24. Li Y, Tian Y, Liu N, Chen Y, Wu F. Analysis of 62 placental abruption cases: Risk factors and clinical outcomes. Taiwan J Obstet Gynecol. März 2019;58(2):223–6.

25. Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, Lapinski RH. Placental Abruption and Adverse Perinatal Outcomes. JAMA. 3. November 1999;282(17):1646–51.

26. Huppertz Berthold. Placental Origins of Preeclampsia. Hypertension. 1. April 2008;51(4):970–5.

27. Caniggia I, Mostachfi H, Winter J, Gassmann M, Lye SJ, Kuliszewski M, u. a. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGFβ3. J Clin Invest. 1. März 2000;105(5):577–87.

28. Tarrade A, Kuen RL, Malassiné A, Tricottet V, Blain P, Vidaud M, u. a. Characterization of Human Villous and Extravillous Trophoblasts Isolated from First Trimester Placenta. Laboratory Investigation. September 2001;81(9):1199.

29. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. Lancet. 6. Januar 2001;357(9249):53–6.

30. Boeldt D, Bird I. Vascular Adaptation in Pregnancy and Endothelial Dysfunction in Preeclampsia. J Endocrinol. Januar 2017;232(1):R27–44.

31. Burton GJ, Hempstock J, Jauniaux E. Nutrition of the Human Fetus during the First Trimester—A Review. Placenta. 1. April 2001;22:S70–7.

32. Lees C, Ferrazzi E. Relevance of Haemodynamics in Treating Pre-eclampsia. Curr Hypertens Rep [Internet]. 2017 [zitiert 9. April 2019];19(9). Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5569150/

33. Palmer KR, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Placental-specific sFLT-1: role in pre-eclamptic pathophysiology and its translational possibilities for clinical prediction and diagnosis. Mol Hum Reprod. 10 2017;23(2):69–78.

34. Nevo O, Soleymanlou N, Wu Y, Xu J, Kingdom J, Many A, u. a. Increased expression of sFlt-1 in in vivo and in vitro models of human placental hypoxia is mediated by HIF-1. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. Oktober 2006;291(4):R1085-1093.

35. Al-Jameil N, Aziz Khan F, Fareed Khan M, Tabassum H. A Brief Overview of Preeclampsia. J Clin Med Res. Februar 2014;6(1):1–7.

36. Adu-Bonsaffoh K, Antwi DA, Gyan B, Obed SA. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia in Ghanaian women. BMC Physiol [Internet]. 29. März 2017 [zitiert 9. April 2019];17. Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372282/

37. Ngene NC, Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet. April 2018;141(1):5–13.

38. Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S, u. a. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest. 1. März 2003;111(5):649–58.

39. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiolgy. Cardiovasc J Afr. 2016;27(2):71–8.

40. Murphy SR, LaMarca BBD, Cockrell K, Granger JP. Role of endothelin in mediating soluble fms-like tyrosine kinase 1-induced hypertension in pregnant rats. Hypertension. Februar 2010;55(2):394–8.

41. Wolf M, Hubel CA, Lam C, Sampson M, Ecker JL, Ness RB, u. a. Preeclampsia and future cardiovascular disease: potential role of altered angiogenesis and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. Dezember 2004;89(12):6239–43.

42. Gilbert JS, Babcock SA, Granger JP. Hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats is associated with increased soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression. Hypertension. Dezember 2007;50(6):1142–7.

43. Dragan I, Wright D, Fiolna M, Leipold G, Nicolaides KH. Development of pre-eclampsia within 4 weeks of sFlt-1/PlGF ratio > 38: comparison of performance at 31-34 vs 35-37 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. Februar 2017;49(2):209–12.

44. De Haas S, Ghossein-Doha C, Van Kuijk SMJ, Van Drongelen J, Spaanderman MEA. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 1. Februar 2017;49(2):177–87.

45. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. Hypertension. November 2008;52(5):873–80.

46. Redman CWG, Sargent IL. REVIEW ARTICLE: Immunology of Pre-Eclampsia. American Journal of Reproductive Immunology. 1. Juni 2010;63(6):534–43.

47. Hung T-H, Burton GJ. Hypoxia and Reoxygenation: a Possible Mechanism for Placental Oxidative Stress in Preeclampsia. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. September 2006;45(3):189–200.

48. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CWG. Inflammation and pre-eclampsia. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 1. Oktober 2006;11(5):309–16.

49. Gluhovschi C, Gluhovschi G, Petrica L, Velciov S, Gluhovschi A. Pregnancy Associated with Systemic Lupus Erythematosus: Immune Tolerance in Pregnancy and Its Deficiency in Systemic Lupus Erythematosus—An Immunological Dilemma. Journal of Immunology Research [Internet]. 2015 [zitiert 22. Mai 2019];2015. Verfügbar unter: https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ft171f.han.medunigraz.at/pmc/articles/PMC4451247/

50. Meekins J, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen I, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. Br J Obstet Gynaecol. August 1994;101(8):669–74.

51. Brodowski L, Burlakov J, Hass S, von Kaisenberg C, von Versen-Höynck F. Impaired functional capacity of fetal endothelial cells in preeclampsia. PLoS ONE. 2017;12(5):e0178340.

52. Tardif C, Dumontet E, Caillon H, Misbert E, Dochez V, Masson D, u. a. Angiogenic factors sFlt-1 and PlGF in preeclampsia: Prediction of risk and prognosis in a high-risk obstetric population. J Gynecol Obstet Hum Reprod. Januar 2018;47(1):17–21.

53. Verdonk K, Visser W, Van Den Meiracker AH, Danser AHJ. The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia: the delicate balance between good and bad. Clin Sci. April 2014;126(8):537–44.

54. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1. Juli 2000;183(1):s1–22.

55. Parker SE, Werler MM, Gissler M, Tikkanen M, Ananth CV. Placental abruption and subsequent risk of pre-eclampsia: a population-based case-control study. Paediatr Perinat Epidemiol. Mai 2015;29(3):211–9.

56. Parker SE, Werler MM. Epidemiology of ischemic placental disease: A focus on preterm gestations. Seminars in perinatology. April 2014;38(3):133.

57. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green C, Sibbons P. Maternal medicine: Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 1. Mai 2006;113(5):580–9.

58. Amaral LM, Wallace K, Owens M, LaMarca B. Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. Curr Hypertens Rep. August 2017;19(8):61.

59. Sacks GP, Studena K, Sargent IL, Redman CWG. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1. Juli 1998;179(1):80–6.

60. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. The Lancet. 21. August 2010;376(9741):631–44.

61. Melchiorre K, Sutherland G, Sharma R, Nanni M, Thilaganathan B. Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2013;120(4):496–504.

62. Sohlberg S, Mulic-Lutvica A, Lindgren P, Ortiz-Nieto F, Wikström A-K, Wikström J. Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: a magnetic resonance imaging study. Placenta. März 2014;35(3):202–6.

63. Michel E, Zernikow B. Gosling's Doppler Pulsatility Index Revisited. Ultrasound in Medicine & Biology. Mai 1998;24(4):597–9.

64. Stepan H, Unversucht A, Wessel N, Faber R. Predictive Value of Maternal Angiogenic Factors in Second Trimester Pregnancies With Abnormal Uterine Perfusion. Hypertension. 1. April 2007;49(4):818–24.

65. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, u. a. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Februar 2010;202(2):161.e1-161.e11.

66. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, u. a. New Gestational Phase–Specific Cutoff Values for the Use of the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor Ratio as a Diagnostic Test for Preeclampsia. Hypertension. 1. Februar 2014;63(2):346–52.

67. Forest J-C, Charland M, Massé J, Bujold E, Rousseau F, Lafond J, u. a. Candidate biochemical markers for screening of pre-eclampsia in early pregnancy. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [Internet]. 1. Januar 2012 [zitiert 6. Juni 2019];50(6). Verfügbar unter: https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2012.50.issue-6/cclm.2011.820/cclm.2011.820.xml

68. Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women. Hypertension. 2017;69(4):731–8.

69. Wright D, Dragan I, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 30-34 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. Februar 2017;49(2):194–200.

70. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, u. a. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 1. August 2018;52(2):186–95.

71. Ortved D, Hawkins TL-A, Johnson J-A, Hyett J, Metcalfe A. Cost-effectiveness of first-trimester screening with early preventative use of aspirin

in women at high risk of early-onset pre-eclampsia. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 1. Februar 2019;53(2):239–44.

72. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Alvarado M de, u. a. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2017;49(6):756–60.

73. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, Matallana C de P, u. a. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2017;50(4):492–5.

74. The Fetal Medicine Foundation [Internet]. [zitiert 8. Juni 2019]. Verfügbar unter: https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester

75. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 18. April 2007 [zitiert 21. März 2019]; Verfügbar unter: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004659.pub2

76. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. 2007;369:8.

77. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, u. a. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. New England Journal of Medicine. 17. August 2017;377(7):613–22.

78. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, u. a. Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy. 2010;116(2):13.

79. Bujold E, Morency A-M, Roberge S, Lacasse Y, Forest J-C, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can. September 2009;31(9):818–26.

80. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Februar 2017;216(2):110-120.e6.

81. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(5):483–9.

82. Chaiworapongsa T, Chaemsaithong P, Korzeniewski SJ, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 2: prediction, prevention and management. Nature Reviews Nephrology. September 2014;10(9):531–40.

83. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2018 [zitiert 6. Juni 2019];(10). Verfügbar unter: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002252.pub4/full

84. Martin JN, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and Severe Preeclampsia and Eclampsia: A Paradigm Shift Focusing on Systolic Blood Pressure: Obstetrics & Gynecology. Februar 2005;105(2):246–54.

85. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, u. a. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. The Lancet. Juni 2002;359(9321):1877–90.

86. McDonald JH. Handbook of Biological Statistics. 3. Baltimore, Maryland: Sparky House Publishing; 2014.

7. Anhang

Ethikkommission

Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

FOLGEVOTUM

gültig bis 10.02.2017

EK-Nummer:	23-523 ex 10/11
Studientitel:	Trial of a new screening for early diagnosis of preeclampsia and intrauterine growth restriction
Prüfer:	Prof.Dr. Mila Cervar-Zivkovic Univ.Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Sponsor:	(Prüfer)
CRO:	-
Antragsteller:	Univ.Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Ansprechpartner:	Prof.Dr. Mila Cervar-Zivkovic, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 14

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals in der Sitzung 12-10/11 am 19.09.2011 behandelt.
Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Stimmberechtigte bzw. anwesende Mitglieder bei der Behandlung waren: Siehe beiliegende Liste vom 19.09.2011.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: Univ.Prof.DI Dr.Josef Haas

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 19.08.2011, begutachtet in der Sitzung 12-10/11 am 19.09.2011		
	Antragsformular	19.08.2011
	Informed Consent Form 0.1	02.06.2011
✓	Case Report Form 0.1	13.07.2011
	Sonstiges: Nationalbank-Antrag (Juli 2010) 0.1	
Dokumente eingegangen am 18.12.2011, begutachtet im 'expedited Review' am 29.12.2011		
✓	Antragsformular	18.12.2011
	Informed Consent Form 0.2	28.11.2011
	Prüfervertrag Draft 1	18.04.2011
✓	Sonstiges: Zielsetzung der Studie 0.1	28.11.2011
✓	Sonstiges: Nationalbank-Antrag (Juli 2010) 0.2	28.11.2011
Dokumente eingegangen am 07.02.2012, begutachtet im 'expedited Review' am 10.02.2012		
✓	Originalprotokoll 0.3	26.01.2012
✓	Informed Consent Form 0.3	26.01.2012
✓	Prüfervertrag Draft undatiert	
Dokumente eingegangen am 14.02.2014, begutachtet im 'expedited Review' am 19.02.2014		
✓	Zwischenbericht	14.02.2014

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. www.medunigraz.at
Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.medunigraz.at. DVR-Nr. 210 9494.
UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.

Dokumente eingegangen am 10.07.2014 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)		
	Originalprotokoll 0.4	26.01.2014
✓	Protokoll Amendment 1	30.06.2014
✓	Informed Consent Form 0.4	30.06.2014
✓	Sonstiges: EK Meldeformular	03.07.2014
Dokumente eingegangen am 13.07.2014, begutachtet im 'expedited Review' am 22.07.2014		
✓	Amendment (Originalprotokoll) 0.4	30.06.2014
Dokumente eingegangen am 10.04.2015, begutachtet im 'expedited Review' am 17.04.2015		
✓	Cover Letter	10.04.2015
✓	Zwischenbericht	10.04.2015
Dokumente eingegangen am 04.09.2015, begutachtet im 'expedited Review' am 11.09.2015		
✓	Originalprotokoll 0.5	26.08.2015
✓	Informed Consent Form 0.5	26.08.2015
✓	Sonstiges: EK-Meldeformular	03.09.2015
Dokumente eingegangen am 15.02.2016, begutachtet im 'expedited Review' am 25.02.2016		
✓	Zwischenbericht	08.02.2016
✓	Sonstiges: EK-Meldeformular - neue Mitarbeiter	15.02.2016

Datum Erstvotum: 10.02.2012

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen

- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen

- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)

- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Graz, 25. Februar 2016

i.V. A. Beigelrock

Univ.Prof.DI Dr.Josef Haas
Vorsitzender

Univ.Prof.Dr.Hermann Toplak
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. www.medunigraz.at
Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.medunigraz.at. DVR-Nr. 210 9494.
UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.