

DISSERTATION

Folgeschwangerschaften bei Frauen mit Präeklampsieverdacht und die
Relevanz des sFlt-1/PlGF-Quotienten

Subsequent pregnancies in women with suspected preeclampsia and
the relevance of the sFlt-1/PlGF-ratio

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Julie Thoma

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Stefan Verlohren

Datum der Promotion: 29.11.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Zusammenfassung.....	8
Abstrakt	8
Abstract.....	9
1 Einleitung.....	10
1.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen.....	10
1.2 Präeklampsie	10
1.2.1 Definition	10
1.2.2 Epidemiologie	12
1.2.3 Pathophysiologie.....	14
1.2.4 Klinik	18
1.2.5 Prädiktion	19
1.2.5.1 Prädiktion der Präeklampsie im ersten Trimenon	19
1.2.5.2 Prädiktion der Präeklampsie im zweiten und dritten Trimenon	21
1.2.6 Diagnostik	24
1.2.7 Therapie	24
1.2.8 Wiederholungsrisiko	26
1.2.9 Herleitung der Fragestellung	28
2 Methodik.....	30
2.1 Studiendesign	30
2.2 Studienpopulation	30
2.3 Definitionen	32
2.4 Primärer Endpunkt	33
2.5 Probengewinnung und Dopplersonografie.....	33
2.6 Statistische Analyse.....	34
3 Ergebnisse	36
3.1 Studienpopulation	36
3.2 Präeklampsiespezifische Schwangerschaftsvorsorge und Risikoprofil der Patientinnen.....	38

3.3 Präeklampsieassoziierte Symptome in der ersten und zweiten Schwangerschaft.....	40
3.4 Schwangerschaftsausgang der ersten und zweiten Schwangerschaft	47
4 Diskussion	57
4.1 Zusammenfassung der relevantesten Ergebnisse	57
4.2 Wiederauftreten von Präeklampsie und Komplikationen in Folgeschwangerschaften.....	58
4.3 Schwangerschaftsausgänge im longitudinalen Verlauf.....	61
4.4 Prädiktion zur Vorhersage einer Präeklampsie, IUGR oder schweren präeklampsiebedingten Komplikationen.....	63
4.5 sFlt-1/PIGF-Quotient als Prädiktor für präeklampsiebedingte Komplikationen in Folgeschwangerschaften.....	65
4.6 Limitationen	68
4.7 Schlussfolgerung	69
4.8 Ausblick in die Zukunft.....	71
Literaturverzeichnis	72
Eidesstattliche Versicherung.....	82
Lebenslauf.....	83
Publikationsliste	84
Danksagung	85
Bescheinigung Statistik.....	86

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AO	Adverse Outcome
APS	Antiphospholipid-Syndrom
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DIC	Disseminated intravascular coagulation
EDTA	Ethylendiamintetraazetat
FLT-1	FMS-like tyrosine kinase 1
GIH	Gestationshypertonus
HELLP	Haemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IGel	Individuelle Gesundheitsleistung
IQR	Interquartile Range
ISE	Ionenselektive Elektrode
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	Intrauterine growth restriction
IVF	In-Vitro-Fertilisation
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagien
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
M	Mittelwert
NEC	Necrotizing enterocolitis
NPV	Negativer Prädiktionswert
OR	Odds Ratio
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein A
PE	Präeklampsie

PI	Pulsatilitätsindex
PIGF	Placental Growth Factor
PPV	Positiver Prädiktionswert
RDS.....	Respiratory distress syndrome
RI.....	Resistance Index
SD	Standardabweichung
sEng.....	soluble Endoglin
sFlt-1	soluble Fms-kinase tyrosine kinase-1
SGA.....	Small for Gestational Age
SIH	Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus
SSW	Schwangerschaftswoche
TGF-beta.....	Transforming growth factor-beta

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ursachen für Müttersterblichkeit.....	13
Abbildung 2: Globale Todesursachen von Neugeborenen.....	13
Abbildung 3: Risikofaktoren für das Auftreten einer Präeklampsie	15
Abbildung 4: Effekte der pathologischen Veränderung bei der Präeklampsie durch Expression proangiogener und antiangiogener Faktoren	16
Abbildung 5: Gestörte Plazentation bei Präeklampsie	17
Abbildung 6: Modell der Pathophysiologie der Präeklampsie	17
Abbildung 7: Pathologisches Strömungsprofil der A. umbilicalis	19
Abbildung 8: Physiologische Dopplersonogramme in uteroplazentaren und fetalen Gefäßen...	20
Abbildung 9: Pathologisches Strömungsprofil der A. uterina.....	20
Abbildung 10: Flussdiagramm - Einschlussverfahren der Studienkohorte.....	31
Abbildung 11: Anzahl der Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie	38
Abbildung 12: Hauptgründe für die Vorstellung in der Klinik	41
Abbildung 13: Boxplot-Diagramm - Präeklampsiebedingte Komplikationen (AO) in der ersten und zweiten Schwangerschaft.....	53
Abbildung 14: Boxplot-Diagramm - Präeklampsiebedingte Komplikationen (AO) und/oder Präeklampsie/IUGR in der ersten und zweiten Schwangerschaft.....	53
Abbildung 15: Streudiagramm - Korrelation zwischen dem Gestationsalter bei Entbindung und der Höhe des sFlt-1/PIGF-Quotienten in der ersten und zweiten Schwangerschaft.....	55
Abbildung 16: Streudiagramm - Korrelation zwischen dem Gestationsalter bei Entbindung und der Höhe des sFlt-1/PIGF-Quotienten, unterschieden nach AO/PE/IUGR oder gesundem Schwangerschaftsausgang.....	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Zeichen und Komplikationen der Präeklampsie.....	11
Tabelle 2: Veränderungen der Laborparameter bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen.....	12
Tabelle 3: Prädiktion und Diagnose der Präeklampsie anhand sFlt-1/PlGF-Trennwerte.....	24
Tabelle 4: Empfehlung für therapeutisches Vorgehen bei Schwangeren mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen.....	26
Tabelle 5: Wiederholungswahrscheinlichkeiten für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen in der Folgeschwangerschaft.....	27
Tabelle 6: Basischarakteristika und Risikofaktoren der Patientinnen	37
Tabelle 7: Symptome und Befunde der Patientinnen.....	39
Tabelle 8a und b: Klassische Präeklampsiesymptome in Gegenüberstellung zu quantifizierbaren Präeklampsiezeichen/Prädiktoren	42
Tabelle 9a und b: Sensitivitäten, Spezifitäten, NPV und PPV für einen präeklampsieassoziierten Schwangerschaftsausgang.....	44
Tabelle 10: Schwangerschaftsausgang aller Patientinnen	49
Tabelle 11a und b: Schwangerschaftsausgang der Patientinnen differenziert nach präeklampsiebedingten Komplikationen in der ersten und zweiten Schwangerschaft.....	50
Tabelle 12: sFlt-1 und PlGF als prädiktive Marker einer Präeklampsie und präeklampsiebedingter Schwangerschaftskomplikationen	51

Zusammenfassung

Abstrakt

Frauen mit stattgehabter Präeklampsie (PE) haben ein vielfach erhöhtes Risiko für erneute PE-bedingte Komplikationen in einer Folgeschwangerschaft.

Zielsetzung: Diese Studie untersucht die Ausgänge zweier aufeinanderfolgender Schwangerschaften von Frauen mit Präeklampsieverdacht. Der prädiktive Wert von klinischen Anzeichen, dopplersonografischen Untersuchungen und Laborparametern inklusive des sFlt-1/PIGF-Quotienten (sFlt-1: lösliche Fms-ähnliche Tyrosinkinase-1; PIGF: plazentarer Wachstumsfaktor) wird in Hinblick auf PE-assoziierte Schwangerschaftskomplikationen (AO-Adverse Outcome) analysiert.

Methoden: Retrospektiv und longitudinal wurden zwei aufeinanderfolgende Schwangerschaften von n=84 Frauen mit Präeklampsieverdacht innerhalb eines 8-jährigen Intervalls hinsichtlich des Endpunktes eines AO und/oder PE und/oder fetaler Wachstumsrestriktion (IUGR) untersucht. Es wurden Sensitivität, Spezifität, der positive- und negative Vorhersagewert (PPV und NPV) klinischer und laborparametrischer Marker inklusive des sFlt-1/PIGF-Quotienten mit einem Cut-off-Wert von ≥ 85 analysiert. Weiterhin wurde der sFlt-1/PIGF-Quotient mit dem Gestationsalter bei Entbindung korreliert.

Ergebnisse: Die Prävalenz für ein AO sank von der ersten zur zweiten Schwangerschaft von 27,4% auf 17,9% (AO und/oder PE/IUGR von 56% auf 32,1%), wobei 20,2% der Frauen in beiden Schwangerschaften ein AO und/oder PE/IUGR entwickelten. Ein erhöhter sFlt-1/PIGF-Quotient ≥ 85 sagte ein AO in der ersten Schwangerschaft mit einer Sensitivität von 92,85% sowie einer Spezifität von 81,25% (PPV: 68,42%; NPV: 96,23%) vorher, in der zweiten Schwangerschaft sank die Sensitivität auf 33,33% bei einer Spezifität von 92,64% (PPV: 50%, NPV: 86,30%). Die Kombination aller klassischer PE-Zeichen wies für den Endpunkt AO eine hohe Sensitivität für die erste- und zweite Schwangerschaft mit 80,95% und 100% auf, jedoch bei erniedrigter Spezifität von 33,96% und 25,76% (PPV: 32,69% und 23,44%; NPV: 81,81% und 100%). In beiden Schwangerschaften korrelierte das sFlt-1/PIGF-Verhältnis invers mit dem Gestationsalter bei der Entbindung (erste Schwangerschaft: $\rho = -0,643$, $p < 0,001$; zweite Schwangerschaft: $\rho = -0,322$, $p < 0,001$).

Schlussfolgerungen: Die Prävalenz von PE, IUGR und/oder eines AO nimmt in Folgeschwangerschaften bei Frauen mit wiederholt auftretenden PE-Zeichen ab. Der sFlt-1/PIGF-Quotient zeigt auch für eine Folgeschwangerschaft eine hohe Spezifität für das Ausbleiben von PE-bedingten Schwangerschaftskomplikationen an, die Sensitivität sinkt jedoch deutlich.

Abstract

Women with preeclampsia (PE) in a previous pregnancy are at increased risk for PE-related complications in a subsequent pregnancy.

The Aim: This study examines the pregnancy outcomes of women with signs of PE who presented in two subsequent pregnancies. The predictive value of clinical symptoms, Doppler sonographic measurements and serum markers, such as the increased concentration of the sFlt-1/PlGF-ratio (sFlt-1: soluble Fms-like tyrosine kinase-1; PlGF: Placental Growth Factor) regarding PE-associated complications (AO-Adverse Outcome) is investigated.

Methods: The characteristics and pregnancy outcomes of n=84 women who presented with symptoms of a PE in two subsequent pregnancies within an 8-year interval are described retrospectively and longitudinally. Furthermore, the predictive value of clinical and laboratory markers including an elevated sFlt-1/PlGF-ratio ≥ 85 were analyzed with calculation of sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV). We also correlated the level of the sFlt-1/PlGF-ratio with gestational age at delivery.

Results: The prevalence for an AO decreased from 27.4% in the first to 17.9% in the second pregnancy (the prevalence for an AO and/or PE/IUGR decreased from 56% to 32.1%), only 20.2% developed recurrent AO and/or PE/IUGR in both pregnancies. An elevated sFlt-1/PlGF-ratio ≥ 85 predicted an AO in the first pregnancy with a sensitivity of 92.85% and a specificity of 81.25% (PPV: 68.42%; NPV: 96.23%); in the second pregnancy, the sensitivity decreased to 33.33% with a specificity of 92.64% (PPV: 50%, NPV: 86.30%). In contrast, the combination of all typical clinical PE-signs showed a high sensitivity for an AO for the first and second pregnancy with 80.95% and 100%, but with lowered specificity of 33.96% and 25.76% (PPV: 32.69% and 23.44%; NPV: 81.81% and 100%). In both pregnancies, the sFlt-1/PlGF-ratio inversely correlated with gestational age at delivery (first pregnancy: $\rho = -0.643$, $p < 0.001$; second pregnancy: $\rho = -0.322$, $p < 0.001$).

Conclusions: The prevalence for an PE, IUGR and/or AO decreases in subsequent pregnancies in women with recurrent PE-signs. The sFlt-1/PlGF-ratio indicates high specificity for the absence of PE-related pregnancy complications in a subsequent pregnancy, but the sensitivity decreases significantly.

1 Einleitung

1.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen sind eine der Hauptursachen für die perinatale Morbidität und Mortalität. Weltweit erkranken bis zu 10% aller schwangeren Frauen an einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung (1). In den Industrieländern können 16% aller mütterlichen Todesfälle auf eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung zurückgeführt werden (2). Nach der aktuellen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) vom März 2019 werden die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen in chronische Hypertonie, Gestationshypertonie, Gestationsproteinurie, Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom (Haemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count – Syndrom) unterteilt und stellen europaweit die Hauptursache der mütterlichen Sterblichkeit dar (3). Die intrauterine Wachstumsrestriktion (engl. IUGR- intrauterine Growth restriction) stellt eine eigene Krankheitsentität dar, tritt aber vor allem aufgrund des häufig gemeinsamen Ursprungs einer plazentaren Dysfunktion vor allem in Verbindung mit der früh-auftretenden Präeklampsie <34 Schwangerschaftswochen und der schweren Präeklampsie auf (4).

1.2 Präeklampsie

1.2.1 Definition

Über Jahrzehnte war die Präeklampsie (PE) definiert durch einen nach der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) neu aufgetretenen Bluthochdruck von ≥ 140 mmHG systolisch oder ≥ 90 mmHG diastolisch in Kombination mit einer Proteinurie (5). Seit 2019 wird die Präeklampsie in Deutschland als jeder vorbestehende Hypertonus in Verbindung mit einer weiteren Organmanifestation, welche keiner anderen Ursache zugeordnet werden kann, definiert (3). Dies beschreibt die Erkrankung umfassender als endotheliale Multisystemerkrankung, für deren Diagnose die Proteinurie allein nicht mehr obligat ist. Dabei bleibt die renale Manifestation häufig, wobei eine Proteinurie von ≥ 300 mg/dl oder ein Protein/Kreatinin-Quotient ≥ 30 mg/mmol klinisch beweisgebend sind. Andere Organsysteme, wie das respiratorische System, die Leber, das hämatologische System und das zentrale Nervensystem können ebenfalls mitbetroffen sein (3). Die wichtigsten präeklampsieassoziierten Symptome sind in Tabelle 1 dargestellt, typische laborparametrische Veränderungen zeigt Tabelle 2. Die Präeklampsie lässt sich in zwei Formen einteilen. Die früh auftretende Präeklampsie (engl. early-onset Präeklampsie) bedeutet, dass die

Diagnose <34 Schwangerschaftswochen gestellt wird, von einer spät einsetzenden Präeklampsie (engl. late-onset Präeklampsie) wird nach 34+0 Schwangerschaftswochen gesprochen (3). Während die späte Präeklampsie mit 2,72% deutlich häufiger auftritt, als die frühe Präeklampsie mit 0,38%, so ist Letztere wesentlich häufiger mit dem Auftreten schwerer maternaler und fetaler Komplikationen assoziiert (6). Im klinischen Alltag wird die früh einsetzende Präeklampsie häufig mit der schweren Präeklampsie gleichgesetzt. Die Diagnosekriterien der schweren Präeklampsie werden in den deutschen Leitlinien nicht explizit genannt, jedoch sprechen schwerwiegende Symptome, wie ein erhöhter Blutdruck $\geq 160/110$ mmHg, eine Oligurie < 500 ml/24h oder ein Kreatininanstieg im Serum $\geq 0,9$ mg/dl, ein Lungenödem, ein Anstieg der Leberenzyme, persistierende Oberbauchschmerzen, Hämolysezeichen, eine Thrombozytopenie < 100 /nl, Kopfschmerzen, Sehstörungen sowie eine fetale Wachstumsrestriktion für eine schwere Präeklampsie (7). In der vorliegenden Studie wird die schwere Präeklampsie gemäß der International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) definiert, welche insbesondere erhöhte Blutdruckwerte $\geq 160/110$ mmHg als Risikofaktor für die Entwicklung schwerer organischer Dysfunktionen der Mutter, wie ein akutes Nierenversagen, Leberversagen, neurologische oder hämatologische Komplikationen sowie die fetale Wachstumsrestriktion inkludieren (8). Nach jüngsten Empfehlungen wird von einer klinischen Einteilung in frühe und späte oder leichte und schwere Präeklampsie abgeraten, da es sich bei der Präeklampsie um eine Erkrankung handelt, die jederzeit lebensbedrohlich für Mutter und Kind werden kann (9).

Tabelle 1: Klinische Zeichen und Komplikationen der Präeklampsie nach Duley et al. (10).

Klinische Zeichen und Komplikationen	
Mütterliche Klinik	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertonie • Proteinurie • Persistierende Kopfschmerzen • Persistierende Oberbauchschmerzen • Übelkeit und Erbrechen • Sehstörungen, wie Flimmern und verschwommenes Sehen • Hyperreflexie • Plötzliche erhebliche Ödembildung im Gesicht, an Händen oder Füßen • Thrombozytopenie < 100/nl • Anstieg der Leberenzyme • Mikroangiopathische hämolytische Anämie
Mütterliche Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Akutes Nierenversagen • Lungenödem • Hirnödem • Intrakranielle Blutungen • Eklampsie • HELLP- Syndrom

Kindliche Komplikationen	• Ruptur Leberkapselhämatom
	• Vorzeitige Plazentalösung
	• Disseminierte intravasale Koagulopathie
	• Mikroangiopathische Hämolyse
	• Intrauterine Wachstumsrestriktion
	• Frühgeburtlichkeit
	• Neonatale Thrombozytopenie
	• Intraventriculäre Blutungen
	• Atemnotsyndrom
	• Nekrotisierende Enterokolitis
	• Intrauteriner Fruchttod

Tabelle 2: Veränderungen der Laborparameter bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen nach der Leitlinie für Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (3).

Laborparameter	
Hämoglobin in g/dl	>13
Hämatokrit in %	>38
Thrombozyten in Gpt/l	<100
GPT (ALT)	≥2-fache des Referenzbereichs
GOT (AST)	≥2-fache des Referenzbereichs
Kreatinin in mg/dl	≥0,9
Harnsäure in mg/dl	>5,9
LDH	≥2-fache des Referenzbereichs
Indirektes Bilirubin in mg/dl	>1,2
Haptoglobin	<Referenzbereich
Eiweiß im Urin in mg/24h	≥300
sFlt-1/PIGF-Quotient	>85 bzw. >110

1.2.2 Epidemiologie

Weltweit gehört die Präeklampsie zu den drei häufigsten Ursachen für die Morbidität und Mortalität bei Müttern (11). Sie tritt bei etwa 2-8% aller Schwangerschaften auf (10,12). Während die Müttersterblichkeit und die Morbidität aufgrund von eklamptischen Ereignissen in den Industrieländern (2-3 Patientinnen/10.000 Geburten in Europa) in den letzten 50 Jahren deutlich zurückgegangen ist, sind die Raten in den Entwicklungsländern mit 10-15% aller mütterlichen Todesfälle weiterhin hoch (10,11). Hauptsächlich sind diese Unterschiede auf den allgemeinen Zugang zur Schwangerenvorsorge sowie die rechtzeitige und adäquate Behandlung von Patientinnen mit Schwangerschaftskomplikationen in den Industrieländern zurückzuführen. Im Gegensatz dazu führen die fehlende Vorsorge von Schwangeren, ein schlechter Zugang zur Krankenhausversorgung, ein Mangel an qualifiziertem Gesundheitspersonal und Ressourcen sowie eine eingeschränkte Diagnostik und Behandlung von Patientinnen mit Präeklampsie zu den meisten Komplikationen und Todesfällen bei Müttern in Entwicklungsländern (11). Nach einer

stattgehabten Präeklampsie besteht ein vierzehnfach erhöhtes Lebenszeitrisko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses, das Mortalitätsrisiko steigt um das sechsfache (13).

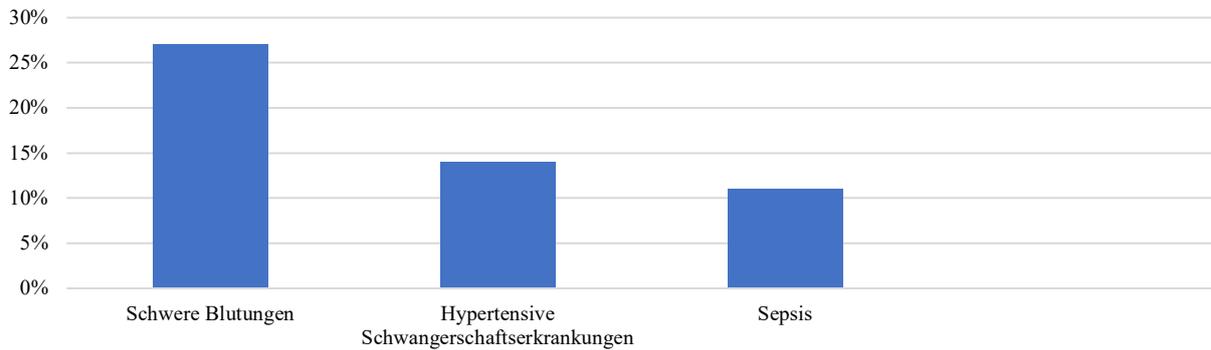


Abbildung 1: Ursachen für Müttersterblichkeit nach WHO. Schwere Blutungen (27%), Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (14%), Sepsis (11%) (14).

Der Zusammenhang zwischen Müttersterblichkeit und dem Überleben von Neugeborenen ist eklatant. Weltweit stellt die Frühgeburtlichkeit die Hauptursache der Neugeborenensterblichkeit dar. Ein maßgeblicher Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit ist die IUGR als eine der schwerwiegenden Komplikationen der Präeklampsie. Rund 15% aller Frühgeburten sind auf die Präeklampsie zurückzuführen (15). Mit einer Prävalenz von 0,5-1% ist die früh einsetzende IUGR vor der 32. Schwangerschaftswoche stark mit einer Präeklampsie assoziiert, während die spät einsetzende IUGR ≥ 32 Schwangerschaftswochen mit einer Prävalenz von 5-10% weniger wahrscheinlich mit einer Präeklampsie in Verbindung steht (16). In den Industriestaaten stellt die iatrogene Frühgeburtlichkeit die einzige kausale Therapieoption zur Verhinderung schwerer präeklampsiebedingter maternaler und fetaler Folgeschäden dar. Aufgrund mangelnder medizinischer Ressourcen, Diagnostik und Behandlung führt die Präeklampsie in Entwicklungsländern häufig zum Tod des Kindes (6).

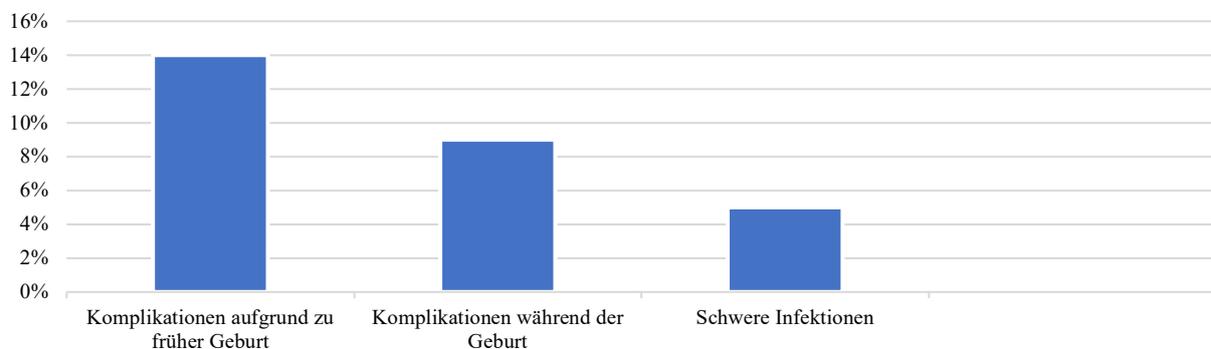


Abbildung 2: Globale Todesursachen von Neugeborenen. Komplikationen aufgrund zu früher Geburt (14%), Komplikationen während der Geburt (9%), Schwere Infektionen (5%) (17).

1.2.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen in ihrer klinischen Mannigfaltigkeit von der „klassischen Präeklampsie“ mit Hypertonie und Proteinurie über die Assoziation mit anderen Organbeteiligungen wie dem HELLP-Syndrom oder der IUGR, sowie isoliert auftretenden Symptomen wie der Gestationshypertonie, ist weiterhin Gegenstand von Diskussionen (18,19). Debattiert wird letztlich bis dato die Frage danach, ob die Präeklampsie eine primär endotheliale Erkrankung der Mutter ist, bei der sich gestationsbedingte Ansprüche an das kardiovaskuläre System dann klinisch im Schwangerschaftsverlauf als Dekompensation einer präexistenten Pathologie demaskieren, oder ob die primäre plazentare Dysfunktion vice versa zu generalisierten Symptomen führt (20). Die Übergänge vom klinischen Erscheinungsbild einer zumeist früh auftretenden Präeklampsie mit schweren Symptomen und damit assoziierter IUGR und der späten, nach 37 Schwangerschaftswochen auftretenden milden Präeklampsie mit milder Blutdruckerhöhung und normal- oder sogar kräftig entwickeltem Feten sind fließend, so dass eine klare Aussage, ob nun eine allein die Plazentapathologie oder eine kardiovaskuläre maternale Erkrankung ursächlich sind, in der Klinik schwer als Ursache und Wirkung zu differenzieren sind (21). Eine Annäherung an die multikausale Grundlage der Erkrankung bietet die Betrachtung der Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie: Es wird angenommen, dass neben endothelialen beziehungsweise kardiovaskulären Vorerkrankungen ein Zusammenspiel genetischer und immunologischer Faktoren sowie Umwelteinflüsse eine plazentare Dysfunktion bewirken und letztlich das Krankheitsbild der Präeklampsie manifestieren (22–26). Zu den Risikofaktoren gehören neben dem Alter der Mutter ≥ 40 Jahre, einer Erstparität und einer Mehrlingsschwangerschaft auch der zeitliche Abstand zwischen zwei Schwangerschaften sowie das Auftreten einer Präeklampsie in einer vorherigen Schwangerschaft und innerhalb der Verwandtschaft (auch des Kindsvaters). Des Weiteren steigern Vorerkrankungen, wie ein chronischer Hypertonus, Diabetes mellitus und chronische Nierenerkrankungen sowie Autoimmunerkrankungen, insbesondere das Antiphospholipid-Syndrom (APS) das Risiko für eine Präeklampsie in unterschiedlichem Ausmaß, was Abbildung 3 veranschaulicht. Ein mütterlicher Body-Mass-Index (BMI) ≥ 30 , die afroamerikanische Ethnizität sowie die assistierte Reproduktion zählen ebenfalls zu den Risikofaktoren (3,7,22–28).

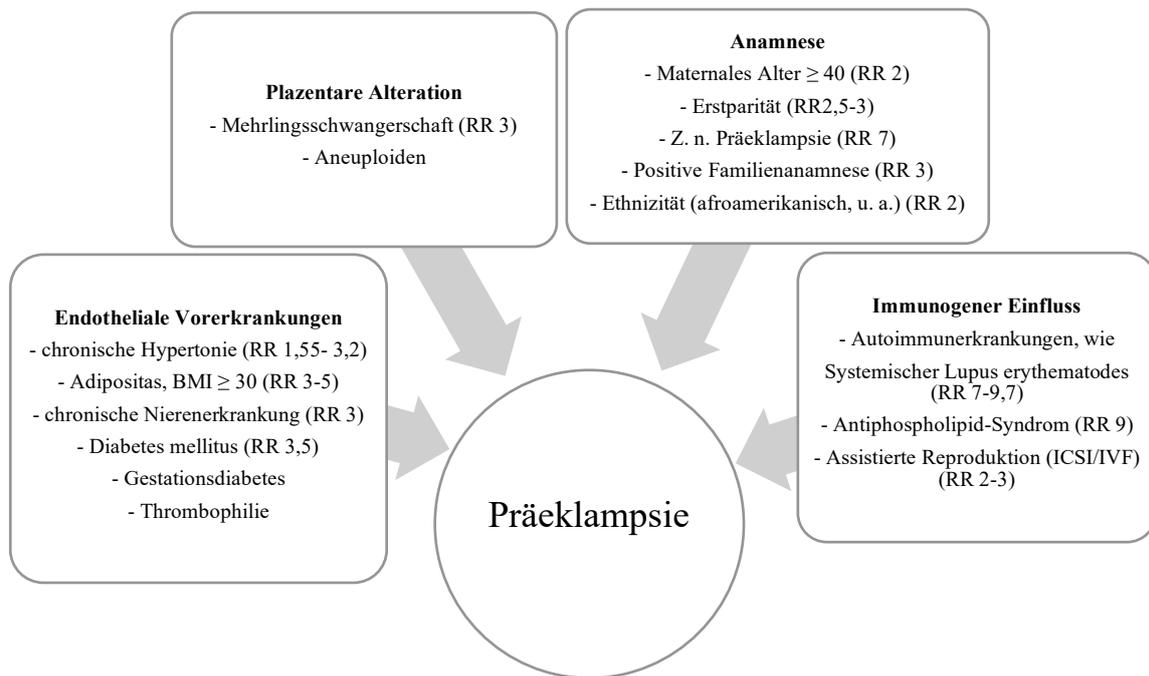


Abbildung 3: Risikofaktoren für das Auftreten einer Präeklampsie; RR = Relatives Risiko; modifiziert nach Dröge et al. (29).

Schlüsselfaktoren im Verständnis der Pathophysiologie der Präeklampsie sind, unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache, die Proteine sFlt-1 (engl. soluble Fms-like tyrosine kinase 1 – lösliche Fms-ähnliche Tyrosinkinase 1) und PlGF (engl. Placental Growth Factor - Plazentarer Wachstumsfaktor) (30). Der Faktor sFlt-1 ist ein plazentares, aber auch endothelial ausgeschüttetes Protein, das eine Splicing-Variante des membranständigen Rezeptors Flt-1 (engl. FMS-like tyrosine kinase 1 - FMS-ähnliche Tyrosinkinase 1) darstellt. Flt-1 wirkt durch Bindung, unter anderem mit PlGF proangiogen. Bei der physiologischen Plazentation wird PlGF aus den fetalen Trophoblasten sezerniert und bindet an den membranständigen Rezeptor Flt-1 der Endothelzellen, wodurch die Angiogenese und Vasodilatation stimuliert wird (31,32). Bei der Präeklampsie findet eine verminderte Sekretion dieser proangiogenen Faktoren statt, wohingegen sFlt-1 überexprimiert und in die maternale Zirkulation freigesetzt wird (33). Der lösliche Rezeptor bindet ebenfalls mit hoher Affinität an PlGF, deaktiviert dessen Wirkung jedoch, was letztlich eine verminderte Aktivierung des membranständigen Flt-1 und damit einen anti-angiogenen Effekt bewirkt. Daraus resultiert die endotheliale Dysfunktion (34). Klassische klinische Ausprägungen der Präeklampsie, wie Hypertonie und Proteinurie können anhand dieser Endotheldysfunktion erklärt werden (30). Am Tiermodell konnte diese Wirkung in beeindruckender Weise gezeigt werden. Die Injektion von sFlt-1 führt, einer endothelialen Schädigung entsprechend, bei Ratten

beziehungsweise Mäusen zu den klassischen Präeklampsiesymptomen, nämlich Hypertonie und Proteinurie sowie einer intrauterinen Wachstumsrestriktion (30,35). Damit stellt der Tierversuch das klassische Krankheitsbild der Präeklampsie dar. Die Folge des Mangels an angiogenen Faktoren ist eine generalisierte endotheliale Dysfunktion und damit ursächlich für die verschiedenen Symptome unterschiedlicher Ausprägung und die differente Organbeteiligung der Präeklampsie. Im mütterlichen Serum von Patientinnen mit Präeklampsie konnte neben dem Absinken des PlGF und dem zeitgleichen Anstieg des sFlt-1 auch ein Anstieg des ebenfalls antiangiogenen sEng (engl. soluble endoglin – lösliches Endoglin) gezeigt werden (36). Das lösliche Endoglin wirkt annähernd wie sFlt-1. Durch Bindung antagonisiert es den proangiogen wirkenden Wachstumsfaktor TGF-beta (engl. Transforming growth factor-beta – Transformierender Wachstumsfaktor-beta) (37).

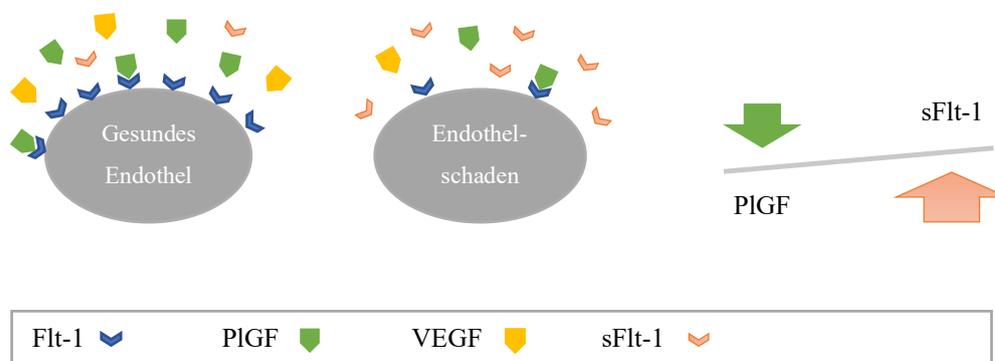


Abbildung 4: Effekte der pathologischen Veränderung bei der Präeklampsie durch Expression proangiogener und antiangiogener Faktoren, modifiziert nach Cervar-Zivkovic et al. (31).

Insbesondere die frühe Präeklampsie findet in Hinblick auf histopathologische Befunde ihren Ursprung in einer gestörten Plazentation, was in Abbildung 5 veranschaulicht wird. Während bei einer physiologischen Plazentation die invasiven Zytotrophoblasten des Fetus in die Spiralarterien der Mutter invadieren und durch eine Differenzierung vom epithelialen zum endothelialen Typ (Pseudovaskulogenese) eine Zunahme der Gefäßkapazität bewirken, um eine adäquate Plazentaperfusion zu ermöglichen (A), bleibt dieser Prozess bei der Präeklampsie aus (38). Die mangelnde Invasion an Trophoblasten und der unzureichende Umbau der mütterlichen Spiralarterien verursachen bei gleichzeitiger Dysbalance von pro- und antiangiogenen Faktoren eine Ischämie der Plazenta sowie eine überschießende Inflammation (B) (39).

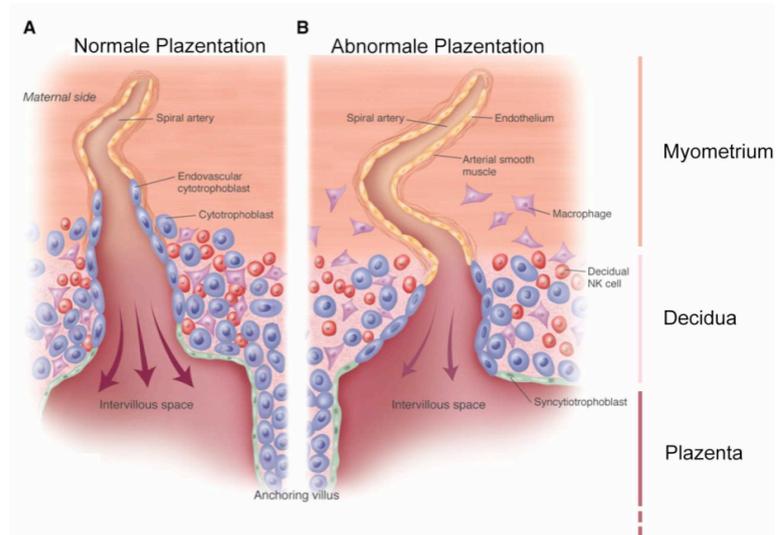


Abbildung 5: Gestörte Plazentation bei Präeklampsie (40).

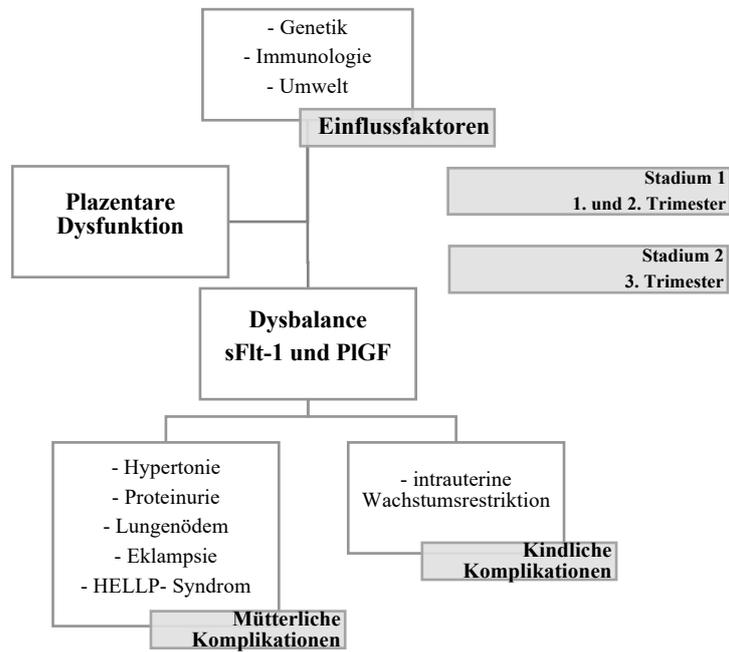


Abbildung 6: Modell der Pathophysiologie der Präeklampsie, modifiziert nach Verlohren et al. (34).

1.2.4 Klinik

Durch die Beteiligung multipler Organsysteme präsentiert sich die Präeklampsie klinisch sehr facettenreich. Aufgrund von Mikrozirkulationsstörungen wegen der lokalen und systemischen Dysfunktion des Gefäßendothels zeigen sich neben mütterlichen klinischen Zeichen, wie Bluthochdruck bis hin zur hypertensiven Krise, Kopfschmerzen und Sehstörungen, auch Oberbauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, plötzlich zunehmende Ödeme sowie eine Proteinurie als Folge immunreaktiver Endothelschäden in den Nierengefäßen (3,41). Diese Symptome müssen als Warnsignale für mögliche verheerende Komplikationen verstanden werden. Eine dieser Komplikationen ist die Eklampsie, die durch tonisch-klonische Krampfanfälle in der Schwangerschaft charakterisiert ist, ohne andere zugrunde liegende Ursachen (3,41). Eine weitere schwerwiegende Komplikation ist das „Haemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count“-Syndrom, kurz HELLP-Syndrom, das ein gleichzeitiges Vorkommen von Hämolyse, erhöhten Leberenzymen und einer geringen Thrombozytenzahl bedeutet. In etwa 0,5-0,9% aller Schwangerschaften und in 10-20% der Schwangerschaften, bei denen im Vorfeld eine schwere Präeklampsie diagnostiziert wurde, tritt das HELLP-Syndrom auf (9). Weitere maternale Folgekomplikationen der Präeklampsie können eine vorzeitige Plazentalösung sein sowie eine disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC = engl. Disseminated intravascular coagulation), ein akutes Nierenversagen, ein Hirnödem und intrakranielle Blutungen, starke postpartale Blutungen und ein eher selten vorkommendes rupturierendes subkapsuläres Leberhämatom (42). Für den Fetus stellen allem voran die iatrogene Frühgeburtlichkeit sowie der Tod (IUFT = Intrauteriner Fruchttod) verheerende Folgen der Präeklampsie dar. Infolge der Frühgeburtlichkeit besteht die Gefahr des Auftretens neonataler Komplikationen, wie Hypoglykämie, Thrombozytopenie und intraventrikulären Hämorrhagien (IVH) sowie des Atemnotsyndroms (RDS = engl. Respiratory distress syndrome) oder nekrotisierende Enterokolitiden (NEC = engl. necrotizing enterocolitis) (9,43). Daneben stellt die Präeklampsie, wie eingangs erwähnt, einen erheblichen Risikofaktor für die intrauterine Wachstumsrestriktion dar (44). Diese ist definiert durch ein geschätztes fetales Gewicht unterhalb der 10. Perzentile und/oder einen Stillstand des fetalen Wachstums im Verlauf. Des Weiteren muss eine pathologische Dopplersonographie der Arteria (A.) umbilicalis oder der Arteriae (Aa.) uterinae oder Oligohydramnie vorliegen (4,45). Die dopplersonografische Darstellung der A. umbilicalis gibt Aufschluss über die fetoplazentaren Strömungsverhältnisse und damit über die fetale Blutversorgung (45,46). Erhöhte Widerstandsindizes und ein enddiastolischer Flussverlust (engl. Zero-Flow) bis hin zur Flussumkehr (engl. Reverse-Flow) deuten auf eine IUGR hin (47). Zudem können erniedrigte Widerstandsindizes der fetalen A.

cerebri media einen frühen Hinweis auf das Vorliegen einer fetalen Hypoxämie im Rahmen einer IUGR geben, was in der kompensatorischen Dilatation (brain-sparing effect) begründet liegt (4).

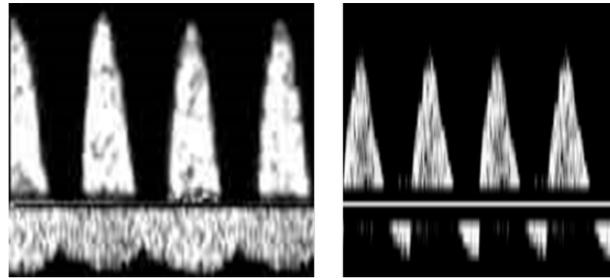


Abbildung 7: Pathologisches Strömungsprofil der A. umbilicalis. Links: Mit enddiastolischem Flussverlust (Zero-Flow). Rechts: Mit Flussumkehr (Reverse-Flow), modifiziert nach The Fetal Medicine Foundation (48).

1.2.5 Prädiktion

1.2.5.1 Prädiktion der Präeklampsie im ersten Trimenon

In Hinblick auf die verheerenden möglichen Folgen einer Präeklampsie ist die frühzeitige Identifizierung von Risikopatientinnen und eine präzise Vorhersage über den Ausgang der Schwangerschaft bereits im ersten Trimenon wünschenswert.

In Deutschland werden nach geltenden Mutterschaftsrichtlinien bei jeder Vorsorgeuntersuchung die Messung des Blutdrucks und die Untersuchung des Urins auf eine mögliche Eiweißausscheidung als Routinescreening vorgenommen, außerdem werden die in Abbildung 3 beschriebenen Risikofaktoren im Mutterpass erfasst (49). Laborparametrische Tests sind in der regelhaften Mutterschaftsvorsorge nicht vorgesehen. Gerade im Zuge der neuerlichen Erkenntnis darüber, dass laut der ASPRE-Studie die tägliche präventive Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) ab dem ersten Trimenon das Auftreten und den Zeitpunkt des Auftretens einer Präeklampsie senken, beziehungsweise verzögern kann (50), ist ein sensitives Früherkennungsverfahren wünschenswert, welches nach Mutterschaftsrichtlinien in Deutschland derzeit noch nicht regelhaft angeboten wird.

Im Rahmen des Ersttrimesterscreenings, welches zwischen 11 und 14 Schwangerschaftswochen durchgeführt werden kann und in Deutschland derzeit nur für Risikopatientinnen von der Krankenkasse übernommen wird, kann das individuelle Risiko für das spätere Auftreten einer

Präeklampsie berechnet werden. Dies erfolgt mittels Multimarker-Modell und auf Grundlage der Daten gemäß eines Risikoassessments der Fetal Medicine Foundation London (51). Neben den mütterlichen Risikofaktoren fließen unter anderem der mittlere maternale Blutdruck sowie dopplersonografische Untersuchungen und die biochemischen Marker PAPP-A und PlGF in die Risikoeinschätzung mit ein (52). PAPP-A (engl. Pregnancy-associated plasma protein A) ist bei späterer Präeklampsie erniedrigt, ebenso wie PlGF. Mit einer Rate von 89% der frühen Präeklampsien und 77% der späten Präeklampsien (bei einer Falsch-positiv-Rate von 10%) dient dieses Screening bislang der effektivsten Identifizierung von Patientinnen mit erhöhtem Risiko für das Auftreten einer Präeklampsie (3,25). Weiterer Teil des Multimarker-Modells zum Präeklampsiescreening im ersten Trimenon ist die Untersuchung der uteroplazentaren Strömungsverhältnisse. Mittels dopplersonografischer Darstellung der Aa. uterinae lässt sich eine uteroplazentare Minderversorgung feststellen, indem ein vaskulärer Widerstand typischerweise in hohen Widerstandsindizes (RI = engl. Resistance Index) und einer fortbestehenden postsystolischen/frühdiastolischen Inzisur (engl. Notch) angezeigt wird (48,53).

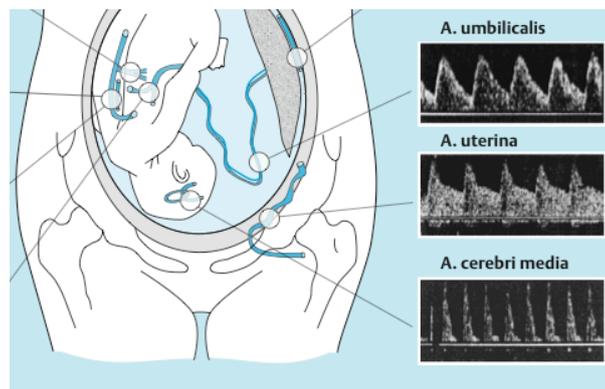


Abbildung 8: Physiologische Dopplersonogramme in uteroplazentaren und fetalen Gefäßen, modifiziert nach der DGGG (54).

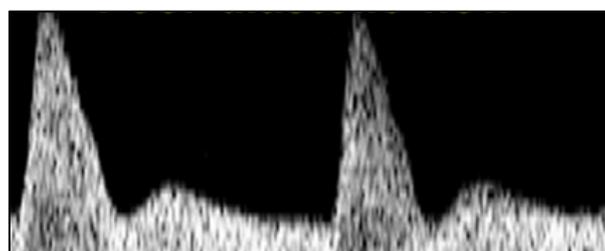


Abbildung 9: Pathologisches Strömungsprofil der A. uterina mit erhöhter Impedanz und angedeutetem Notch, modifiziert nach The Fetal Medicine Foundation (48).

Bei Patientinnen mit einem hohen Risikoscore beziehungsweise anamnestischem Risikoprofil wird ab einem Cut-off-Wert von $>1:150$ nach aktueller Leitlinie die Einnahme von 150 mg ASS einmal täglich mit Beginn vor der 16. Schwangerschaftswoche bis maximal zur 34.-36. Schwangerschaftswoche zur Vorbeugung einer Präeklampsie empfohlen (55). Mittels dieser Prophylaxe kann des Weiteren maßgeblich die Inzidenz für eine kindliche Wachstumsrestriktion und Frühgeburt reduziert werden (56).

1.2.5.2 Prädiktion der Präeklampsie im zweiten und dritten Trimenon

Nach der aktuellen Leitlinie der DGGG für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen wird derzeit kein Screening mittels laborparametrischer Tests oder dopplersonografischer Untersuchungen zur frühzeitigen Erkennung der Präeklampsie empfohlen. Beim Präeklampsiescreening handelt es sich ohne Risikoprofil oder klinischen Verdacht auf eine Präeklampsie nach wie vor um eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) (3).

Im Zweittrimesterscreening, das im Zeitraum von 18 bis 22 Schwangerschaftswochen empfohlen wird, wird nach aktuellen Mutterschaftsrichtlinien eine Sonografie mit Biometrie und gegebenenfalls systematischer Untersuchung der fetalen Morphologie angeboten. Neben der Bestimmung biometrischer Parameter des Fetus, der Fruchtwassermenge, der körperlichen Entwicklung sowie der Plazentalokalisation und -struktur erfolgt die Untersuchung aller fetaler Organe (49). Die Fetal Medicine Foundation empfiehlt zwischen 19 und 25 Schwangerschaftswochen ein Screening auf Präeklampsie mit der Berücksichtigung mütterlicher Risikofaktoren, wobei der mittlere arterielle Blutdruck, die sonografische Untersuchung der Aa. uterinae sowie die Bestimmung des Serum-PIGF mit einfließen. Auf Grundlage des Risikoprofils werden die Frauen in Gruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko für das Auftreten einer Präeklampsie <32 beziehungsweise <36 Schwangerschaftswochen eingeteilt. Bei Frauen mit mittlerem Risikoprofil sollte nach der 32. Schwangerschaftswoche eine Neubewertung des Präeklampsierisikos durchgeführt werden, um gegebenenfalls eine engmaschige Überwachung des Blutdruckes und der Proteinurie nach der 32.-35. Schwangerschaftswoche einzuleiten. In der Hochrisikogruppe sollten sowohl der Blutdruck, als auch die Proteinurie nach der 24.-31. Schwangerschaftswoche engmaschig kontrolliert werden (57). Mit einer Sensitivität von bis zu 93% im Hochrisikokollektiv ist die Bestimmung des mittleren Pulsatilitätsindex (PI) der Aa. uterinae allein oder kombiniert mit einem andauernden postsystolischen/frühdiastolischen Notch der beste Indikator für die Vorhersage des Präeklampsierisikos im zweiten Trimester (3,58).

Sowohl im Zeitraum nach der 30.-35. Schwangerschaftswoche, als auch nach der 35.-38. Schwangerschaftswoche empfiehlt die Fetal Medicine Foundation ein Präeklampsiescreening mit der zusätzlichen Bestimmung des sFlt-1 (57). Die Kontrolle angiogener Faktoren, insbesondere des sFlt-1/PlGF-Quotienten ist bei symptomfreien Schwangeren laut Leitlinie in keinem Trimester empfohlen, er kann lediglich bei Krankheitsverdacht neben der klinischen Untersuchung die Diagnose einer Präeklampsie unterstützend und ergänzend festigen beziehungsweise entkräften (3). Die Erfassung des sFlt-1/PlGF-Quotienten eignet sich bei Vorliegen eines hohen Risikoprofils jedoch bereits vor dem Auftreten klinischer Symptome als prädiktiver Marker, um das Risiko für das Auftreten einer Präeklampsie besser einschätzen zu können (59). Die Evaluation des sFlt-1/PlGF-Quotienten als prädiktiver Marker für die Präeklampsie etablierte sich nachdem er zunächst als diagnostischer Marker evaluiert wurde. Grundlage hierfür ist, dass sich der Anstieg des sFlt-1/PlGF-Quotienten parallel zum Ausmaß der plazentaren Dysfunktion und damit der Präeklampsie verhält (60–62). Einerseits ist die Evaluation diagnostischer Cut-off-Werte des sFlt-1/PlGF-Quotienten sowohl für die Diagnose als auch für die Prognose der Präeklampsie selbst von großer Bedeutung, andererseits bedarf es vor allem einer frühzeitigen Einschätzung, ob und wann maternale und fetale Komplikationen mit hoher Wahrscheinlichkeit auftreten werden. Ein sFlt-1/PlGF-Quotient ≤ 38 kann unabhängig vom Gestationsalter das Auftreten einer Präeklampsie innerhalb einer Woche zu 99,3% (negativer Prädiktionswert = NPV) ausschließen, was die “Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia Study”-Studie, kurz PROGNOSIS, zeigen konnte. Der positive Prädiktionswert (PPV) für die Entwicklung einer Präeklampsie liegt bei 36,7% (Sensitivität 66,2%, Spezifität 83,1%). Dabei wurde der sFlt-1/PlGF-Quotient prädiktiv bei Frauen untersucht, die sich ab 24+0 Schwangerschaftswochen in der Klinik vorstellten (63). Zur Diagnose der Präeklampsie wurde ein Cut-off-Wert des sFlt-1/PlGF-Quotienten von 85 bestimmt (AUC=Area under the curve bei 95%, Sensitivität bei 82%, Spezifität bei 95%) (64). In der INSPIRE-Studie (Interventional Study Evaluating the Short-Term Prediction of Preeclampsia/Eclampsia In Pregnant Women With Suspected Preeclampsia) wurde der Cut-off-Wert des sFlt-1/PlGF-Quotienten von 38 retrospektiv bei Frauen mit Präeklampsieverdacht in zwei Studienarmen untersucht. Je nach Studienarm ergab die Anwendung des Quotienten einen NPV von 100% und einen PPV von 31-40% (Sensitivität 83-100%, Spezifität 77,8-80%) (65). Nach Untersuchungen von Rana et al. liegt der prädiktive Cut-off-Wert des evaluierten sFlt-1/PlGF-Quotienten für die Prädiktion schwerer Präeklampsien und vor allem präeklampsiebedingter Komplikationen bei 85. Mit einer Testgenauigkeit von knapp 90% (AUC) konnten in dieser Studie Komplikationen vor der 34. Schwangerschaftswoche innerhalb von 2 Wochen vorhergesagt werden (Sensitivität 72,9%, Spezifität 94%, NPV 87,3%).

Lediglich 16% der Frauen mit einem sFlt-1/PlGF-Quotient ≥ 85 waren nach weiteren zwei Wochen noch immer schwanger, währenddessen dies bei 86% der Schwangeren mit einem sFlt-1/PlGF-Quotienten < 85 noch zutraf (59). Tabelle 3 gewährt einen Überblick darüber, welcher klinische Verlauf beim jeweiligen sFlt-1/PlGF-Wert in Abhängigkeit des Gestationsalters zu erwarten ist. Verlohren et al. untersuchte, darüberhinaus die Konzentration des sFlt-1/PlGF-Quotienten im Verlauf der Schwangerschaft bei gesunden Schwangeren und jenen mit Präeklampsie. Es konnte ein kontinuierlicher sFlt-1-Anstieg im Serum von gesunden Schwangeren gezeigt werden, wobei die niedrigste Konzentration mit 1445 pg/ml in der 10.-14. Schwangerschaftswoche und die höchste Konzentration mit 4400 pg/ml in der 37. Schwangerschaftswoche beschrieben wurde. Die PlGF-Serumkonzentration stieg bei gesunden Schwangeren bis zur Mitte des dritten Trimenons ebenfalls kontinuierlich an und sank anschließend bis zur Entbindung ab. Hierbei wurde ein Minimum von 62,8 pg/ml in der 10.-14. Schwangerschaftswoche beschrieben und ein Maximum von 439 pg/ml in der 29.-33. Schwangerschaftswoche. Die niedrigsten Werte für den sFlt-1/PlGF-Quotienten wurden mit 3,80 in der 24.-28. Schwangerschaftswoche beobachtet, während zu Beginn der Schwangerschaft Werte von 22,7 (10.-14. Schwangerschaftswoche) und am Ende der Schwangerschaft Werte von 26,2 (37. Schwangerschaftswoche) festgestellt wurden (64). Im Hinblick auf die Unterschiede der Mechanismen bei der frühen und späten Präeklampsie wurde nach spezifischen Cut-off-Werten des sFlt-1/PlGF-Quotienten in Abhängigkeit des Gestationsalters gesucht. Für den Zeitraum der early-onset Präeklampsie von der 20.-34. Schwangerschaftswoche wurde ein Cut-off-Wert von 33 bestimmt (Sensitivität 95%). Der obere Cut-off-Wert wurde bei 85 festgelegt (Spezifität 99,5%) um gesunde Schwangere mit unspezifischen klinischen Zeichen als richtig-negativ zu erkennen. Für den Zeitraum der späten Präeklampsie ab 34+0 Schwangerschaftswochen ergaben sich Cut-off-Werte von ≤ 33 (Sensitivität 89,6%, Spezifität 73,1%) und ≥ 110 (Sensitivität 58,2%, Spezifität 95,5%) (66). Mehrere prospektive Studien untersuchten im Folgenden die Performance des sFlt-1/PlGF-Quotienten als Prädiktor für präeklampsiebedingte Komplikationen allein beziehungsweise in Kombination mit anderen Prädiktoren, wie unter anderem den maternalen Blutdruck und das Vorliegen einer Proteinurie im Sinne eines Multimarker-Modells und wiesen eine deutliche Überlegenheit der kombinierten Analyse anamnestischer Faktoren, spezifischer Symptome sowie Biomarker im Vergleich zur alleinigen Bestimmung des sFlt-1/PlGF-Quotienten nach (67–70). Auch die retrospektive Anwendung von Multimarker-Modellen war in der klinischen Routine der Anwendung einzelner Prädiktoren überlegen, wie unter anderem die Studie von Dröge et al. zeigen konnte (71).

Tabelle 3: Prädiktion und Diagnose der Präeklampsie anhand sFlt-1/PIGF-Trennwerte, modifiziert nach Stepan et al. (72).

sFlt-1/PIGF-Trennwerte				
	<38	38-85	>85	>655
sFlt-1/PIGF-Trennwert	early & late onset	early onset	early onset	early onset
		38-110 late onset	>110 late onset	>201 late onset
	<u>Geringes Risiko</u>	<u>Moderates Risiko</u>	<u>Hohes Risiko</u>	<u>Hohe Wahrscheinlichkeit</u>
Verlauf	Keine Präeklampsie innerhalb einer Woche	für Präeklampsie oder Komplikationen innerhalb der nächsten 4 Wochen	für Präeklampsie oder Komplikationen innerhalb der nächsten 4 Wochen	für Geburt innerhalb der nächsten 48 Stunden

1.2.6 Diagnostik

Um die Präeklampsie zu diagnostizieren, wird der Blutdruck nach der Riva-Rocci-Methode wiederholt an beiden Armen und nach ausreichender Ruhepause im Sitzen als Goldstandard gemessen (73). Gleichzeitig sollte der Urin zunächst mittels Streifentest begutachtet werden, um eine mögliche Eiweißausscheidung zu erkennen. Bei einem Ergebnis von $\geq 1+$ Eiweiß sollten im Folgenden die Eiweißausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin (73) sowie der Protein/Kreatinin-Quotient bestimmt werden (74).

Klinische Zeichen, wie das Vorhandensein von Kopfschmerzen, Sehstörungen, Oberbauchschmerzen und Schwellungen der Hände und Füße sollten abgefragt werden. Zunehmende Ödeme können durch die Gewichtszunahme, welche nicht $>1\text{kg}/\text{Woche}$ betragen sollte, erkannt werden. Laborparametrische Hinweise auf das Vorliegen einer Präeklampsie und gegebenenfalls der Komplikation des HELLP-Syndroms sind neben der Nierenfunktion (Kreatinin, Harnsäure, Kreatinin-Clearance, Gesamteiweiß im 24-Stundenurin) und der Leberwerte AST (Aspartat-Aminotransferase) und ALT (Alanin-Aminotransferase), das Hämoglobin und Haptoglobin, der Hämatokrit, die Thrombozytenanzahl sowie Hämolysezeichen, wie die LDH (Laktatdehydrogenase) und die Höhe des indirekten Bilirubins (3).

1.2.7 Therapie

Die Ursache der Präeklampsie ist eine auf die gestörte Plazentation der Frühschwangerschaft zurückzuführende generalisierte Inflammation mit endothelialer Dysfunktion, so dass bei Auftreten schwerer Symptome keine kausale Therapie außer der Entbindung zur Verfügung steht

(75). Je nach Gestationsalter und im Sinne der Verbesserung des kindlichen Outcomes steht daher die maternale Symptomkontrolle, also vor allem die Kontrolle des Blutdruckes und die Krampfprophylaxe im Vordergrund. Als Schwellenwert für die Behandlung von Bluthochdruck in der Schwangerschaft wurde systolisch ≥ 140 mm/Hg und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg festgelegt, unabhängig davon ob der Bluthochdruck schwangerschaftsbedingt, chronisch oder auf eine Präeklampsie zurückzuführen ist (76). Vor jeder medikamentösen Therapie gilt es zu beachten, dass eine drastische Senkung des Bluthochdrucks zu plazentarer Minderperfusion führen kann und damit eine fetale Beeinträchtigung verursachen kann. Gegenwärtig besteht kein weltweiter Konsens darüber ob Schwangere mit mildem beziehungsweise moderatem Bluthochdruck medikamentös eingestellt werden sollen. Als Mittel der ersten Wahl für die antihypertensive Therapie gilt in Deutschland Alpha-Methyldopa in der Dosierung 250-500 mg oral 2-4 mal täglich (maximal 2g/Tag) oder Nifedipin retard in der Dosierung 20-60 mg oral (maximal 120mg/Tag). Aufgrund des erhöhten Risikos für eine fetale Wachstumsrestriktion sind selektive β -1-Rezeptorblocker, wie Metoprolol in der Dosierung 25-100 mg (maximal 2 mal täglich) nur eingeschränkt geeignet. Der Zielblutdruck sollte bei 130-150 mmHG systolisch und 80-100 mmHg diastolisch liegen und den diastolischen Wert von 80 mmHg nicht unterschreiten. Bei schwerer Hypertonie mit Blutdruckwerten von $\geq 150-160/100-110$ mmHg und insbesondere beim hypertensiven Notfall (schwere Hypertonie über 15 Minuten und drohender Organschädigung aufgrund von Schwindel, Sehstörungen, starken Kopfschmerzen, neurologischen Symptomen, Bewusstseinsstörungen oder Lungenödem) wird eine unverzügliche medikamentöse Therapie mit Urapidil, Nifedipin oder Dihydralazin unter stationären Bedingungen laut Leitlinie zur Blutdrucksenkung empfohlen (3). Die intravenöse Gabe von Magnesiumsulfat wird als Therapie der ersten Wahl eingesetzt um das Auftreten einer Eklampsie signifikant zu reduzieren (77). Um einem drohenden HELLP-Syndrom und insbesondere der Gefahr vor der Entwicklung einer Gerinnungsstörung vorzubeugen, wird laut Leitlinie das Vermeiden von Heparin gegeben, jedoch die Hämostasekorrektur gegebenenfalls mittels Gefrierplasma empfohlen. Von einer Behandlung mit Kortikosteroiden wird abgeraten (3). Tabelle 4 stellt die Empfehlung der Leitlinie der DGGG für das therapeutische Vorgehen bei Schwangeren mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen für das jeweilige Gestationsalter dar. Ab 34 Schwangerschaftswochen sollte jede Schwangere mit schwerer Präeklampsie oder bei Vorliegen einer schweren fetalen Wachstumsrestriktion < 5 . Perzentile plus pathologischer fetoplazentaerer Perfusion nach sorgfältiger Abwägung aller mütterlichen und fetalen Risiken entbunden werden. Zwischen 24 bis 34 vollendeten Schwangerschaftswochen kann in Abhängigkeit vom Ausmaß und Schweregrad der Präeklampsie ein abwartendes konservatives Vorgehen erwogen werden, insbesondere dann, wenn dadurch klare

Vorteile für das Kind und kaum schwerwiegende Konsequenzen für die Mutter zu erwarten sind. Gleiches Verhalten wird unter gegebenen Aspekten beim HELLP-Syndrom empfohlen. Bei absehbarer Entbindungsindikation ab 24 Schwangerschaftswochen sollte bis zu 34 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen eine antenatale Steroidprophylaxe zur Beschleunigung der fetalen Lungenreife und Prophylaxe für das kindliche RDS verabreicht werden. Zu den absoluten Entbindungsindikationen zählen eine schwere therapierefraktäre Hypertonie, eine Eklampsie, eine vorzeitige Plazentalösung, eine disseminierte intravasale Gerinnungsstörung, eine progrediente Niereninsuffizienz oder kardiale Dekompensation, ein akutes Lungenödem sowie persistierende Oberbauchschmerzen oder schwere zentralnervöse Symptome (3).

Tabelle 4: Empfehlung für therapeutisches Vorgehen bei Schwangeren mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (3).

Gestationsalter	Empfehlung
> 37. SSW	Entbindung indiziert
> 34.-37. SSW	Zeitnahe Entbindung bei schwerer Präeklampsie
> 24.-34. SSW	Konservatives Vorgehen nach Risikoevaluation
< 24. SSW	Sorgfältige Evaluation für Abbruch oder Fortführen der Schwangerschaft oder Einleitung der Geburt

1.2.8 Wiederholungsrisiko

Eine bereits in einer vorhergehenden Schwangerschaft abgelaufene Präeklampsie stellt einen erheblichen Risikofaktor für das erneute Auftreten der Erkrankung und deren Komplikationen in einer Folgeschwangerschaft dar. Im Vergleich zu Frauen nach physiologisch verlaufener Schwangerschaft, tragen Frauen nach Auftreten einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung in der Schwangerschaft ein dreimal so hohes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie in ihrer Folgeschwangerschaft (78). Das Wiederholungsrisiko liegt bei 11,5-27% (79), im Mittel bei 14-18% (28,80–82) und nach zwei vorangegangenen Präeklampsien sogar bei 32% (81). Eine Gestationshypertonie tritt mit einer 16- bis 47-prozentigen Wiederholungswahrscheinlichkeit in der Folgeschwangerschaft auf (83). Das Auftreten einer Präeklampsie in der Folgeschwangerschaft nach einer Gestationshypertonie in der vorangegangenen Schwangerschaft wird mit 2-7% angegeben (80). Das HELLP-Syndrom trägt ein Wiederholungsrisiko von 12,8% (84) und die Eklampsie kann mit einer Wahrscheinlichkeit von 2-16% in einer Folgeschwangerschaft wiederauftreten. Nach einer Eklampsie besteht ein 22- bis 35-prozentiges Risiko für das Auftreten einer Präeklampsie in der folgenden Schwangerschaft (85).

Das erheblich variierende Wiederholungsrisiko und die Prognose für die Folgeschwangerschaft hängen hauptsächlich vom Gestationsalter der Manifestation der Ersterkrankung, dem damaligen Schweregrad sowie vom Vorhandensein von anderen Begleiterkrankungen und individuellen Risikofaktoren (Abbildung 3) ab. Je früher eine Präeklampsie in der vorherigen Schwangerschaft aufgetreten ist, desto größer ist die Wiederholungswahrscheinlichkeit in der Folgeschwangerschaft (≤ 28 . SSW: 38,6%; 29.-32. SSW: 29,1%; 33.-36. SSW: 21,9%; ≥ 37 . SSW: 12,9%) (siehe Tabelle 5). Nach schwerer Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP-Syndrom vor 34 Schwangerschaftswochen liegt das Wiederholungsrisiko in der Folgeschwangerschaft bei 25%. Bei schwerer Präeklampsie vor 28 Schwangerschaftswochen liegt das Wiederholungsrisiko sogar bei 55% (28). In einer Folgeschwangerschaft ist auch das Risiko für die Entwicklung anderer hypertensiver Erkrankungen nach vorangegangener Präeklampsie oder einem HELLP-Syndrom erhöht (82). Bei der fetalen Wachstumsrestriktion verhält es sich ähnlich. Eine IUGR in einer vorangegangenen Schwangerschaft geht mit einem erhöhten Risiko einher eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung in der Folgeschwangerschaft zu entwickeln, auch wenn die IUGR unabhängig von einer Präeklampsie oder einer Gestationshypertonie auftrat (86,87).

Tabelle 5: Wiederholungswahrscheinlichkeiten für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen in der Folgeschwangerschaft (3).

1. Schwangerschaft	Wiederholungsrisiko für Erkrankung in 2. Schwangerschaft	
Präeklampsie	14-18%	
≤ 28 . SSW	38,6%	
29.-32. SSW	29,1%	Präeklampsie
33.-36. SSW	21,9%	
≥ 37 . SSW	12,9%	
Schwere Präeklampsie, Eklampsie, HELLP- Syndrom		
≤ 34 . SSW	25%	Präeklampsie
≤ 28 . SSW	55%	
Gestationshypertonie	16-47%	Gestationshypertonie
	2-7%	Präeklampsie
Eklampsie	2-16%	Eklampsie
	22-35%	Präeklampsie
HELLP-Syndrom	12,8%	HELLP-Syndrom

1.2.9 Herleitung der Fragestellung

In der Allgemeinbevölkerung sinkt das Präeklampsierisiko und die Häufigkeit von präeklampsiebedingten Komplikationen mit der Anzahl der Schwangerschaften, gleichzeitig gibt es einen Anstieg der Präeklampsiewahrscheinlichkeit in Folgeschwangerschaften nach einer aufgetretenen hypertensiven Schwangerschaftserkrankung in Abhängigkeit von der Schwere und dem Zeitpunkt des Auftretens (88).

In den letzten zwei Jahrzehnten führte ein besseres Verständnis der Pathophysiologie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen mit Entdeckung der maßgeblichen Rolle einer plazentaren Dysfunktion mit alterierten angiogenen Faktoren wie sFlt-1 und PlGF sowie die prospektive Erhebung anamnestischer und klinischer Parameter, nicht nur zu Modellen der präzisen Prädiktion der Erkrankung und deren Komplikationen, sondern auch zu Prophylaxemöglichkeiten und verbessertem Monitoring (50,56,59,63,69–71,89–92).

In diesem Zuge identifizierten wir in der vorliegenden retrospektiven, longitudinalen Untersuchung den prognostischen Wert von klinischen, laborparametrischen und sonographischen Faktoren, die anhand eines Hochrisikokollektivs mit Präeklampsiezeichen in der klinischen Routine unseres Perinatalzentrums in zwei Schwangerschaften vorstellig wurden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Charakterisierung der Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie sowie die Erfassung der adäquaten Schwangerschaftsvorsorge, um dann den Wert klinischer, laborparametrischer und sonographischer Zeichen einer Präeklampsie in Bezug auf den Schwangerschaftsausgang in einer ersten untersuchten Schwangerschaft und einer Folgeschwangerschaft beurteilen zu können.

Hierzu wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

Hauptthesen:

1. Frauen, die sich mit einem Hochrisikoprofil und wiederholt aufgetretenen Präeklampsiezeichen in der Klinik vorstellten, entwickeln in einer Folgeschwangerschaft seltener eine Präeklampsie und präeklampsiebedingte Komplikationen als in der vorangehenden Schwangerschaft.
2. Der prognostische Wert von klinischen, laborparametrischen und sonographischen Zeichen für den Schwangerschaftsausgang mit präeklampsiebedingten Komplikationen ist in der ersten untersuchten Schwangerschaft und in der Folgeschwangerschaft gleich.

Nebenhypothesen:

- 2.1. Der prognostische Wert von klinischen Zeichen wie Hypertonie, Proteinurie, Gewichtszunahme, Ödeme, Kopf- und Oberbauchschmerzen für den Schwangerschaftsausgang mit präeklampsiebedingten Komplikationen ist in der ersten untersuchten Schwangerschaft und in der Folgeschwangerschaft gleich.
- 2.2. Der prognostische Wert von dopplersonographischen Zeichen ist für den Schwangerschaftsausgang mit präeklampsiebedingten Komplikationen in der ersten untersuchten Schwangerschaft und in der Folgeschwangerschaft gleich.
- 2.3. Der prognostische Wert von laborparametrischen Werten, z.B. erhöhte Transaminasen, erniedrigte Thrombozyten und ein erhöhter sFlt-1/PlGF-Quotient ist für den Schwangerschaftsausgang mit präeklampsiebedingten Komplikationen in der ersten untersuchten Schwangerschaft und in der Folgeschwangerschaft gleich.
- 2.4. Die Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten der ersten Schwangerschaft hängt mit dem Schwangerschaftsausgang der Folgeschwangerschaft zusammen.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Die vorliegenden Daten dieser Arbeit entstammen einer retrospektiven Analyse derer Frauen, die sich im Zeitraum von September 2011 bis Oktober 2019 mit Anzeichen einer Präeklampsie in der Klinik für Geburtsmedizin der Charité Campus Mitte und der Charité Virchow Klinikum vorgestellt haben. In der ursprünglichen Studie, welche 2021 von Dröge et al. veröffentlicht wurde, wurde bei Eintritt einer Folgeschwangerschaft nur die erste Schwangerschaft berücksichtigt (71). Inhalt dieser Untersuchung sind Frauen, die sich während zwei nachfolgender Schwangerschaften mindestens einmal mit dem Verdacht auf eine Präeklampsie in unserer Klinik vorstellten. Da die Daten retrospektiv der klinischen Routine entnommen wurden, wurde vorab kein prospektives Studienprotokoll befolgt. Die Patientinnen wurden gemäß der standardgemäßen Richtlinien behandelt und stimmten bereits im Behandlungsvertrag der anonymisierten Weiterverwendung ihrer klinischen Daten zu. Das Votum der Ethikkommission der Charité vom 07.10.2019 lag vor (Nummer des Ethikantrags: EA1/252/19).

2.2 Studienpopulation

In der ursprünglichen Studie von Dröge et al. wurden insgesamt 1928 Frauen untersucht, die sich zwischen Juli 2010 und März 2018 mit Verdacht auf Präeklampsie in unserer Klinik vorstellten, von denen 1117 Patientinnen für den Studieneinschluss in Frage kamen (71). In die vorliegende Studie wurden Patientinnen aus der früheren Studie von Dröge et al. eingeschlossen, wenn sie die Einschlusskriterien der früheren Studie bei zwei aufeinanderfolgenden Schwangerschaften erfüllten. Unter Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien stellten sich 84 Frauen wiederholt mit Verdacht auf eine Präeklampsie in einer nachfolgenden Schwangerschaft vor.

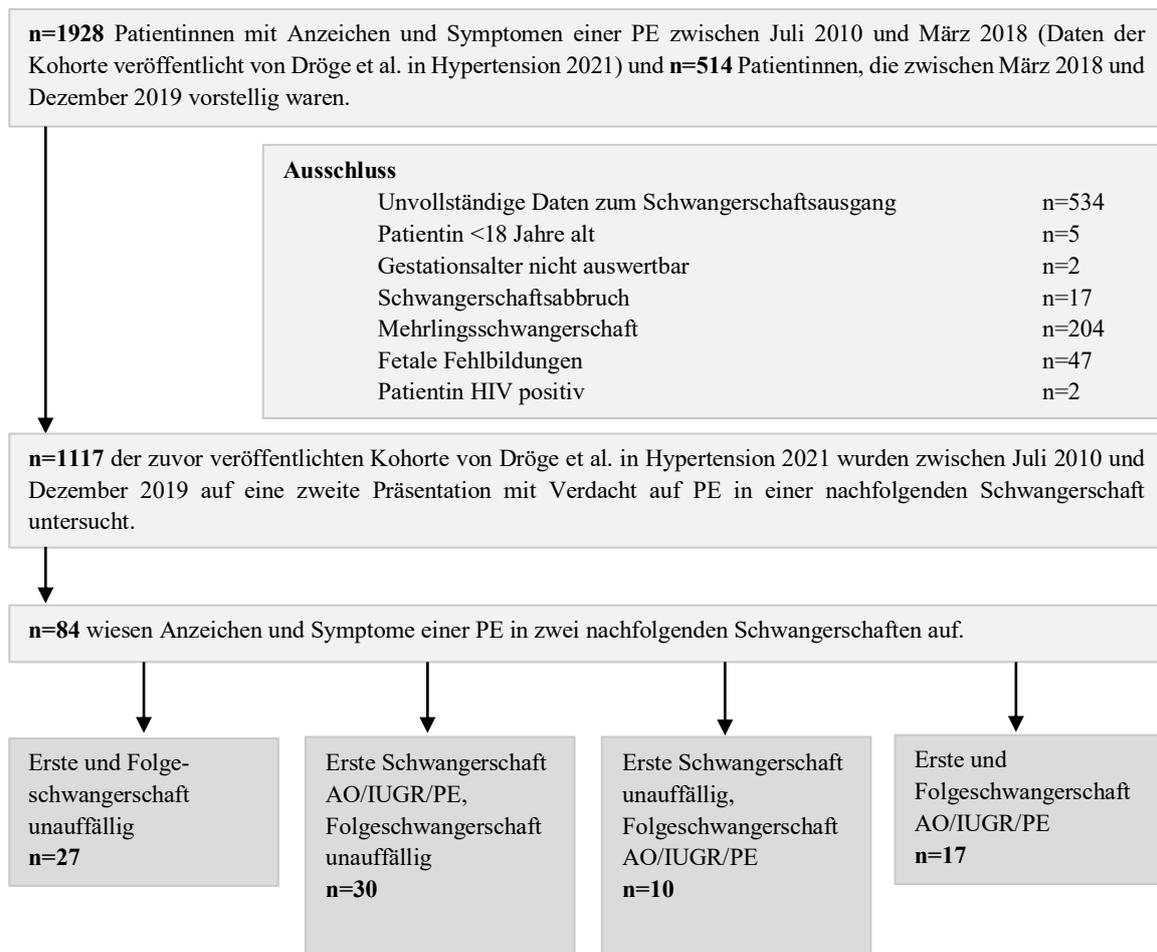


Abbildung 10: Flussdiagramm - Einschlussverfahren der Studienkohorte.

Für die Datenerhebung wurden volljährige Schwangere (≥ 18 Jahre) nach Vollendung von 20 Schwangerschaftswochen rekrutiert, die sich mit Anzeichen einer Präeklampsie vorstellten. Darunter fielen mütterliche Symptome, wie eine neu aufgetretenen Hypertonie oder Proteinurie, präeklampsieassoziierte Symptome, wie Kopfschmerzen, rechtsseitige Oberbauchschmerzen, Sehstörungen, exzessive Ödembildung oder eine Gewichtszunahme ≥ 1 kg/Woche sowie eine erniedrigte Thrombozytenanzahl $\leq 150/\text{nl}$ und erhöhte Leberenzymwerte im Blutserum. Zudem führten auch fetale Symptome, wie die IUGR zum Einschluss sowie pathologische mütterliche oder fetale dopplersonografische Befunde (Aa. uterinae, A. umbilicalis, A. cerebi media, siehe Abschnitt Prädiktion in der Einleitung). Des Weiteren wurden Schwangere mit bereits manifester Präeklampsie in die Studie eingeschlossen. Kriterien, die zum Ausschluss der Studie führten, waren unvollständige Daten zum Schwangerschaftsausgang, Minderjährigkeit der Schwangeren, ein aufgrund einer Pathologie geplanter Schwangerschaftsabbruch, Mehrlingsschwangerschaften, fetale Fehlbildungen oder Chromosomenanomalien sowie eine postpartale Messung des sFlt-1/PlGF-Quotienten.

2.3 Definitionen

Gemäß der ISSHP wurde der schwangerschaftsinduzierte Hypertonus (SIH) beziehungsweise Gestationshypertonus (GIH) definiert als das Neuauftreten eines Bluthochdrucks $\geq 140/90$ mmHg nach der vollendeten 20. Schwangerschaftswoche, an zwei verschiedenen Zeitpunkten innerhalb der Schwangerschaft und ohne das gleichzeitige Vorliegen einer Proteinurie oder hämatologischer Veränderungen (8). Die chronische Hypertonie wurde gemäß der Leitlinie der DGGG für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen als ein Hypertonus, der bereits vor der Schwangerschaft oder im ersten Trimester beschrieben wurde, definiert (3,5). Die Gestationsproteinurie wurde definiert als das Vorliegen einer Proteinausscheidung ≥ 300 mg innerhalb eines Tages oder eines Urinstreifentests mit einem Eiweiß $\geq 2+$ oder eines Protein/Kreatinin-Quotienten ≥ 30 mg/mmol ohne bekannte andere Ätiologie (3,5,8). Da der Einschluss von Patientinnen bereits vor Erscheinen der neuen Leitlinie für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen erfolgte, bei der die Proteinurie für das Vorliegen einer Präeklampsie neuerdings nicht mehr obligat ist, wurde die Präeklampsie entsprechend der Definition der ISSHP von 2014 definiert: Diese beschreibt das Vorliegen einer Hypertonie von $\geq 140/90$ mmHg nach Vollendung der 20. Schwangerschaftswoche in Begleitung mit einer Proteinurie und/oder mindestens einer zusätzlichen neu aufgetretenen Organmanifestation (Nieren-, Leberfunktionsstörungen, hämatologische Veränderungen, neurologische Manifestationen und uteroplazentare Dysfunktion), die auf keine anderen Ursachen zurückzuführen sind (8,93). Die Pfropf-Präeklampsie wurde als ein chronischer Hypertonus mit zusätzlich neu aufgetretener oder exazerbierter Proteinurie nach der vollendeten 20. Schwangerschaftswoche definiert oder als ein chronischer Hypertonus mit zeitgleichem Neuauftreten von präeklampsieassoziierten Symptomen nach der vollendeten 20. Schwangerschaftswoche (8). Die IUGR definierte ein fetales Gewicht unterhalb der 10. Perzentile oder einen Stillstand des fetalen Wachstums im Verlauf der Schwangerschaft oder eine pathologische dopplersonografische Befundung der Aa. uterinae oder A. umbilicalis oder das Vorliegen eines Oligohydramnions (4). Eklampsie wurde gemäß der Leitlinie der DGGG als das Auftreten tonisch-klonischer Krampfanfälle innerhalb der Schwangerschaft ohne zugrundeliegender neurologischer Erkrankungen definiert. Das Vorhandensein von Laborparametern, wie erhöhte Transaminasen, einer Thrombozytopenie $< 100/\text{nl}$ und Hämolysezeichen wurde als HELLP-Syndrom definiert (3,5).

Risikofaktoren für das Auftreten einer Präeklampsie wurden der Anamnese entnommen. Als Risikofaktoren erfassten wir eine vorangegangene Präeklampsie oder einen intrauterinen

Fruchttod, eine chronische Hypertonie, das Vorliegen eines APS, einer präexistenten Nierenerkrankung, Konzeption durch Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) oder In-Vitro-Fertilisation (IVF), ein maternales Alter ≥ 40 Jahre, ein BMI ≥ 30 , ein präexistenter Diabetes mellitus oder eine positive Familienanamnese, womit eine vorangegangene Präeklampsie bei einem blutsverwandten weiblichen Familienmitglied der Patientin oder eines weiblichen Familienmitglieds des Kindsvaters gemeint ist.

2.4 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt dieser Studie war das Auftreten einer Präeklampsie in einer der untersuchten Schwangerschaften der Patientinnen oder das Auftreten von präeklampsieassoziierten mütterlichen und kindlichen Schwangerschaftskomplikationen, wie auf maternaler Seite einer Eklampsie, eines HELLP-Syndroms, Nierenversagen, Lungenödem, einer disseminierten intravasalen Gerinnung, einer Hirnblutung und dem Versterben der Mutter, weiterhin auf kindlicher Seite die vorzeitige Entbindung ≤ 34 Schwangerschaftswochen aufgrund einer IUGR oder einer Präeklampsie, das Auftreten einer kindlichen Atemanpassungsstörung oder einer nekrotisierenden Enterokolitis, eine vorzeitige Plazentalösung, sowie das intrauterine und postnatale Versterben des Kindes innerhalb einer Woche.

2.5 Probengewinnung und Dopplersonografie

Mittels Venenpunktion wurde mütterliches Blut gewonnen zur weiteren Bestimmung der Laborparameter im Labor Berlin. Für die Untersuchung der Natrium-, Kalium-, Kreatinin- und Harnstoffwerte sowie der Leberenzyme AST und ALT wurde ein Serumröhrchen verwendet. Die Messung der Natrium- und Kaliumkonzentrationen erfolgte mithilfe der Methode der ionenselektiven Elektrode (ISE), angegeben in mmol/l. Die Bestimmung der Harnstoffkonzentration erfolgte photometrisch in mg/dl. Die Konzentration des Kreatinins wurde mithilfe der Jaffé-Methode in mg/dl bestimmt. Mittels eines enzymatischen Farbstestverfahrens wurden die Leberenzyme AST und ALT in U/l ermittelt. Die Untersuchung der Thromboplastinzeit (Quick-Wert, in Prozent) und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT, in Sekunden) als Parameter der Gerinnung fand unter Verwendung eines Citratröhrchens und mithilfe der Methode der Kugelkoagulometrie statt. Die Hämoglobinkonzentration, der Hämatokritwert und die Anzahl der Thrombozyten wurde unter Verwendung eines EDTA-

(Ethyldiamintetraazetat) Röhrchens bestimmt. Hämoglobin wurde mittels photometrischer Bestimmung in g/dl, der berechnete Hämatokritwert in Prozent und die anhand einer Impedanzmessung analysierte Thrombozytenanzahl in pro nl angegeben (94). Für die Ermittlung der sFlt-1- und PlGF-Konzentrationen wurden antikoagulanzfreie Serumröhrchen verwendet. Die Analyse fand mittels vollautomatisierter Elecsys®-Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (ECLIA) (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) im Labor Berlin statt und wird in pg/ml angegeben. Die Bestimmung des sFlt-1/PlGF-Quotienten erfolgte bei Vorstellung der Patientin mit Zeichen und Symptomen einer Präeklampsie.

Die dopplersonografische Untersuchung wurde zum Zeitpunkt der Messung des sFlt-1/PlGF-Quotienten ± 2 Tage gemäß der Fetal Medicine Foundation durchgeführt. Hierbei wurde der mittlere PI der mütterlichen Aa. uterinae und der fetalen A. umbilicalis sowie A. cerebri media ermittelt (48).

2.6 Statistische Analyse

Die deskriptive Analyse erfolgte für metrische und kategoriale Variablen. Für kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Metrische Variablen wurden mit Mittelwert (M) als Lageparameter sowie der Standardabweichung (SD) zur Charakterisierung der Streuung angegeben. Die Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten in den Subgruppen mit unterschiedlichem Schwangerschaftsausgang in Erst- und Folgeschwangerschaft wurde als Mittelwert \pm Standardabweichung und als Median mit Interquartilsabständen (IQR= engl. Interquartile Range) berechnet. Die Darstellung des sFlt-1/PlGF-Quotienten erfolgt durch Boxplots. Die Wertigkeit der Prädiktoren für das spätere Eintreten einer präeklampsiebedingten Schwangerschaftskomplikation (AO= engl. Adverse Outcome) oder AO und/oder Präeklampsie/IUGR in der ersten und zweiten Schwangerschaft berechneten wir nach Auftreten des entsprechenden Zeichens oder der auffälligen Untersuchung durch Angabe der Sensitivität, Spezifität sowie Berechnung der negativen und positiven Vorhersagewerte (Negative Predictive Value - NPV und Positive Predictive Value - PPV), bei der die entsprechende Prävalenz Berücksichtigung fand. Es wurde dabei ein Konfidenzintervall (KI) von 95% gewählt. Als Prädiktoren wählten wir 1) Proteinurie ≥ 300 mg/d und Hypertonie $\geq 140/90$ mmHg, 2) Vorhandensein von mindestens einem Symptom von Hypertonie, Proteinurie, Ödeme, Oberbauchschmerzen, Gewichtszunahme ≥ 1 kg/ Woche, Kopfschmerzen, 3) Laborveränderungen in Form erhöhter Transaminasen mit GOT > 35 U/l und GPT > 31 U/l, 4) Auffällige Doppleruntersuchung der A. umbilicalis und/oder der Aa. uterinae mit Widerstand > 95 .Perzentil

oder Nullfluss der A. umbilicalis bzw. Notching der Aa. uterinae, 5) die Kombination einer der in Punkt 2-4 genannten Prädiktoren und 6) ein sFlt-1/PlGF-Quotient ≥ 85 . In die Berechnung flossen nur Patientinnen und die jeweilig entsprechende Prävalenz des Schwangerschaftsausgangs ein, bei denen vollständige Daten der Patientinnen vorhanden waren.

Eine Korrelation zwischen Gestationsalter bei Entbindung und sFlt-1/PlGF-Quotient in den Gruppen mit- und ohne präeklampsiebedingten Schwangerschaftsausgang, beziehungsweise in der ersten und der zweiten untersuchten Schwangerschaft wurde mittels Spearman-Rangkorrelation berechnet, ein p-Wert von $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant festgelegt und mittels Streudiagrammen grafisch dargestellt.

Die Daten aller Patientinnen wurden aus den elektronischen Patientenakten unseres Datenbanksystems SAP (Walldorf, Deutschland) sowie Viewpoint von GE (Solingen, Deutschland) entnommen. Statistische Auswertungen wurden mit dem Statistical Package for Social Sciences 25 (SPSS, IBM) durchgeführt. Die statistische Beratung erfolgte durch Frau Ph. D. Annette Aigner vom Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Insgesamt konnten 84 Frauen eingeschlossen werden, bei denen anamnestische Angaben und Daten zum Schwangerschaftsausgang vorhanden waren und welche sich im Zeitraum von September 2011 bis Oktober 2019 während zwei ihrer Schwangerschaften in unserer Klinik mit Präeklampsiezeichen oder manifester Präeklampsie vorstellten. Die Charakteristika und Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie der Patientinnen sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Das durchschnittliche mütterliche Alter lag bei 30 Jahren in der ersten und bei 33 Jahren in der zweiten Schwangerschaft, wobei in der ersten Schwangerschaft 4 (4,8%) Frauen ein Alter ≥ 40 Jahre hatten und in der zweiten Schwangerschaft 9 (10,7%). Mit $n=73$ (86,9%) war die Mehrzahl der Frauen der kaukasischen Ethnizität zugehörig, 6 (7,1%) der afrikanischen, 2 (2,4%) der asiatischen und 3 Frauen (3,6%) waren lateinamerikanischer Herkunft. Zum Zeitpunkt der ersten untersuchten Schwangerschaft hatten 44 (52,9%) Frauen noch kein Kind geboren. Insgesamt 14 (16,7%, 26,9% der Mehrgebärenden) Frauen erkrankten bereits an einer Präeklampsie in einer vorangegangenen Schwangerschaft, in der in dieser Studie untersuchten Folgeschwangerschaft waren es 44 (52,4%) Frauen.

Die Prävalenz der Vorerkrankungen, wie chronischer Hypertonus, vorbestehender Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen und das Vorliegen eines APS waren bis auf eine zusätzliche Diagnose eines APS in der Folgeschwangerschaft gleich. Der Anteil der übergewichtigen Frauen mit einem BMI ≥ 30 kg/m² nahm mit einer Häufigkeit von 23,1% in der ersten und 33,7% in der Folgeschwangerschaft deutlich zu, wohingegen der durchschnittliche BMI mit 26,75 kg/m² in der ersten Schwangerschaft und 27,6 kg/m² in der Folgeschwangerschaft stabil blieb.

Die Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie, ausgenommen der Nulliparität, werden in Abbildung 11 veranschaulicht.

Tabelle 6: Basischarakteristika und Risikofaktoren der Patientinnen in der ersten und folgenden Schwangerschaft bei der jeweils ersten klinischen Vorstellung.

Variable	Erste Schwangerschaft	N	Zweite Schwangerschaft	N
Maternales Alter (Jahre)	30,56±4,92	84	33,12±5,05	84
Größe (cm)	164,98±6,65	84		
Body mass Index (kg/m ²)	26,75±6,38	78	27,60±6,23	83
Para	1,08±1,84	78	2,23±1,95	84
Gravida	2,45±2,20	84	3,75±2,37	84
Nullipara	44 (52,4%)	84	-	
Ethnizität		84		84
Kaukasisch	73 (86,9%)			
Afrikanisch/ Afroamerikanisch	6 (7,1%)			
Asiatisch	2 (2,4%)			
Südamerikanisch	3 (3,6%)			
Rauchen	9 (10,7%)	84	6 (7,1%)	84
Konzeptionsmodus		84		84
Spontan	78 (92,9%)		80 (95,2%)	
IVF/ICSI	6 (7,1%)		4 (4,8%)	
Z.n. Präeklampsie	14 (16,7% gesamt, 26,9% der Mehrgebärenden)	84	44 (52,4%)	84
Z.n. Intrauterinem Fruchttod	3 (3,6% gesamt, 5,7% der Mehrgebärenden)	84	4 (4,8%)	84
Chronische Hypertonie	19 (22,6%)	84	19 (22,6%)	84
Antiphospholipidsyndrom	2 (2,4%)	84	3 (3,6%)	84
Vorbestehende Nierenerkrankung	5 (6%)	84	5 (6%)	84
Maternales Alter ≥40 Jahre	4 (4,8%)	84	9 (10,7%)	84
Familiäres Risiko	24 (28,6%)	84	24 (28,6%)	84
Vorbestehender Diabetes	4 (4,8%)	84	4 (4,8%)	84
Body mass Index ≥30 (kg/m ²)	18 (23,1%)	78	28 (33,7%)	83

Kontinuierliche Variablen werden mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Kategoriale Daten sind in Häufigkeiten und Prozent angezeigt. Fehlende Daten sind entsprechend der analysierten Fallzahl angegeben.

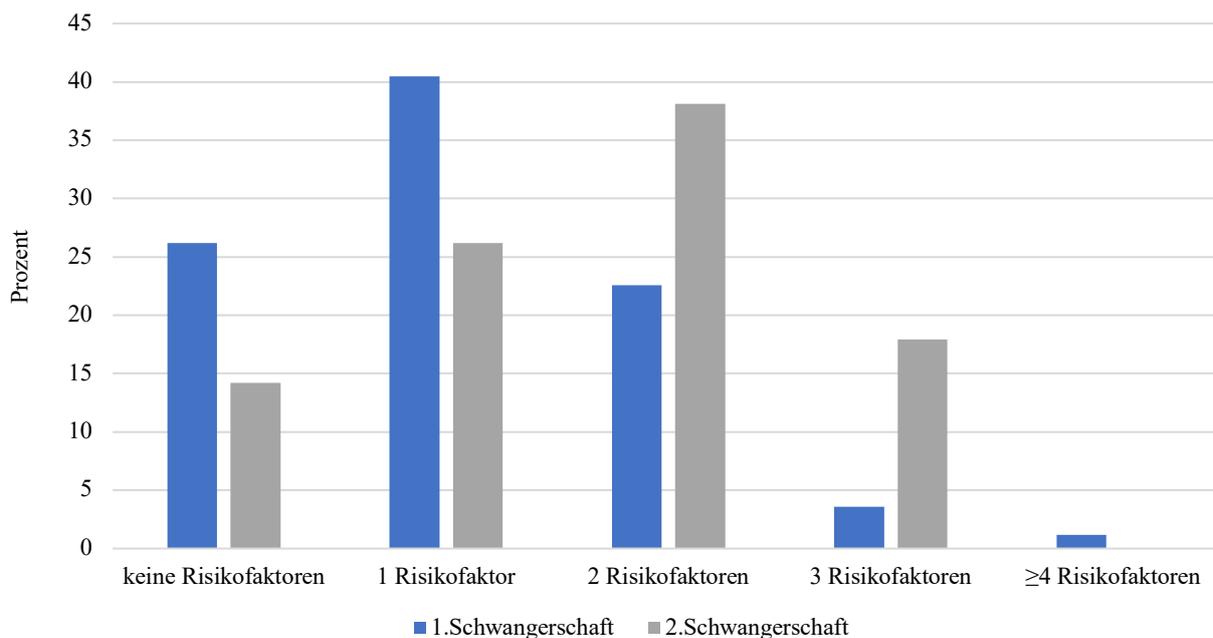


Abbildung 11: Anzahl der Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie (einbezogene Risikofaktoren: Z.n. PE, Z.n. IUFT, ICSI/IVF als Konzeptionsmodus, APS, chronische Hypertonie, chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus, Alter ≥ 40 Jahre, BMI ≥ 30 kg/m², positive Familienanamnese).

3.2 Präeklampsiespezifische Schwangerschaftsvorsorge und Risikoprofil der Patientinnen

Wie Tabelle 7 zu entnehmen ist, hat das untersuchte Patientinnenkollektiv im Durchschnitt in jeder Schwangerschaft 10 reguläre Schwangerschaftsvorsorgetermine wahrgenommen. Ein Ersttrimesterscreening in 11-14 SSW ließen in der ersten Schwangerschaft 58,6% der Patientinnen durchführen (in 41,7% der Fälle waren dazu keine Daten vorhanden), in der Folgeschwangerschaft waren es 65,5% (21,4% ohne Informationen über die Durchführung der Untersuchung).

Eine ASS-Prophylaxe erhielten in der ersten Schwangerschaft 23,8% der Patientinnen, in der Folgeschwangerschaft 32,1%. Interessanterweise nahmen in der Gruppe der Patientinnen, bei denen bereits in einer Schwangerschaft eine Präeklampsie auftrat, 8 von 14 Frauen (57%) keine ASS-Prophylaxe ein (1 Patientin: keine Information, 5/14 Schwangeren nahmen ASS).

Von den Patientinnen mit vorangegangener Präeklampsie wiesen 4 (28,6%) Patientinnen 2 weitere Risikofaktoren und 8 (57,1%) Patientinnen einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung einer Präeklampsie auf, 9 der Betroffenen ließen ein Ersttrimesterscreening durchführen (fehlende Information dazu: n=2), 12 der Frauen ließen eine Feindiagnostik durchführen (fehlende

Information dazu: n=1), wobei sich bei 3 der Patientinnen (25%) eine Auffälligkeit in der Untersuchung des fetomaternalen Perfusionsprofils (Aa. uterinae und/oder A. umbilicalis) ergab. Von den n=10 Nulliparae, die in der ersten Schwangerschaft eine ASS-Prophylaxe einnahmen, ließen alle Patientinnen ein Ersttrimesterscreening und eine Feindiagnostik in 18-22 SSW durchführen, wobei 2 Patientinnen 2 der definierten anamnestischen Risikofaktoren aufwiesen und 5 Patientinnen einen Risikofaktor. Bei der Feindiagnostik zeigten sich in 6/10 Untersuchungen auffällige Doppleruntersuchungen, d.h. ein pathologischer Fluss der Arteria uterinae und/oder der A. umbilicalis.

Die untersuchte Folgeschwangerschaft des Patientinnenkollektivs zeigte folgende Ergebnisse:

Von den n=44 Patientinnen mit vorangegangener Präeklampsie wiesen n=23 (52,2%) einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung einer Präeklampsie auf und n=10 (22,7%) zwei weitere Risikofaktoren und jeweils eine Patientin 3 und 4 weitere Risikofaktoren auf.

Die Hälfte (22/44) dieser Patientinnen hatte ASS eingenommen (n=1 keine Information über ASS-Einnahme), alle Patientinnen nach vorangegangener Präeklampsie mit ASS-Einnahme hatten ein Ersttrimesterscreening und eine Feindiagnostik durchführen lassen, in der Hälfte der Fälle ergab sich während der Feindiagnostik ein pathologisches fetomaternales Perfusionsprofil.

Tabelle 7: Symptome und Befunde der Patientinnen während der ersten und zweiten Schwangerschaft.

Variable	Erste Schwangerschaft	N	Zweite Schwangerschaft	N
SSW bei Vorstellung	33+5±5 SSW	84	33+4±4 SSW	84
<u>Ersttrimesterscreening</u>				
Durchgeführt	49 (58,6%)	84	55 (65,5%)	84
Davon pathologisch	1 (1,2%)		11 (20%)	
Nicht durchgeführt/ unbekannt	35 (41,7%)		18 (21,4%)	
<u>Feindiagnostik</u>				
Durchgeführt	59 (70,2%)	84	65 (77,4%)	84
Patholog. Doppler A. uterina	14 (23,7%)		18 (27,7%)	
Nicht durchgeführt unbekannt	19 (22,6%) 6 (7,1%)		13 (15,5%) 6 (7,1%)	
<u>ASS-Prophylaxe</u>				
Ja	20 (23,8%)	84	27 (32,1%)	84
Nein	63 (75%)		56 (66,7%)	
unbekannt	1 (1,2%)		1 (1,2%)	
Anzahl Schwangerschaftsvorsorgen (Min-Max)	10,07±4,0 (2-25)	75	10,33±3,4 (2-19)	78
<u>Hypertonie</u>				
Ja	34 (40,5%)	84	28 (33,3%)	84
Nein	50 (59,5%)		56 (66,7%)	

Systolischer Blutdruck (mmHg)	137,42±24,90	64	134,38±23,10	63
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	85,22±16,98	64	83,08±14,44	63
Proteinurie				
Ja	29 (35,4%)	84	23 (27,4%)	84
Nein	55 (64,7%)		61 (72,6%)	
Dipstix				
Spur	3 (3,6%)		9 (10,7%)	
+	7 (8,3%)		9 (10,7%)	
++	10 (11,9%)		3 (3,6%)	
+++	10 (11,9%)		2 (2,4%)	
Proteinurie mg/dl	1562,86±2726,07	24	842,09±1444,85	18
Doppler Aa. uterinae				
Pathologisch	27 (39,7%)		33 (45,2%)	
Nicht pathologisch	41 (60,3%)		40 (54,7%)	
Nicht bestimmt	16 (23,5%)		11 (15,1%)	
Mittler PI der Aa. uterinae	1,20±0,53	68	1,13±0,48	73
Doppler A. umbilicalis				
pathologisch	6 (7,7%)		5 (6,0%)	
Nicht pathologisch	78 (92,8%)	84	79 (94,0%)	84
PI der A. umbilicalis	1,02±0,30		0,93±0,28	
Kopfschmerzen	15 (17,9%)	84	18 (31,4%)	84
Sehstörungen	3 (3,6%)	84	3 (3,6%)	84
Zunehmende Ödeme	9 (10,7%)	84	5 (6%)	84
Gewichtszunahme ≥1 kg pro Woche	2 (2,4%)	84	3 (3,6%)	84
Thrombopenie <150/nl	7 (8,3%)	84	2 (2,4%)	84
Erhöhte Leberwerte	9 (10,7%)	84	5 (6%)	84
IUGR	20 (23,8%)	84	12 (14,3%)	84
Oberbauchschmerzen	7 (8,3%)	84	11 (13,8%)	84

Kontinuierliche Variablen werden mit dem Mittelwert und der Standardabweichung angegeben. Kategoriale Daten sind mit absoluten Häufigkeiten und Prozentsätzen angezeigt. PI=Pulsatilitätsindex.

3.3 Präeklampsieassoziierte Symptome in der ersten und zweiten Schwangerschaft

Alle Studienteilnehmerinnen wurden aufgrund klinischer Anzeichen oder Symptome für präeklampsieassoziierte Schwangerschaftskomplikationen in unserer Klinik vorgestellt. Die Hauptgründe für die Vorstellung in der Klinik werden in Abbildung 12 graphisch dargestellt.

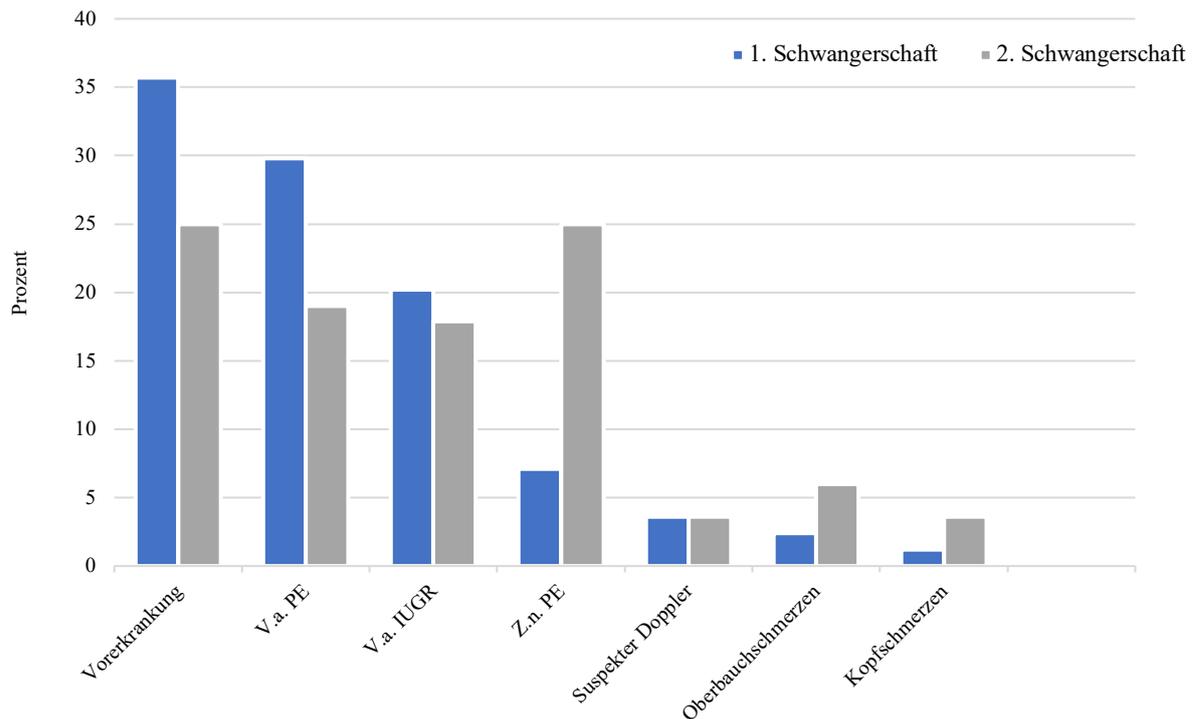


Abbildung 12: Hauptgründe für die Vorstellung in der Klinik.

Erste Schwangerschaft: Behandlungsbedürftige Vorerkrankung: 30 (35,7%), V.a. PE: 25 (29,8%), V.a. IUGR: 17 (20,2%), Z.n. PE: 6 (7,1%), Suspekter Doppler: 3 (3,6%), Oberbauchschmerzen: 2 (2,4%), Kopfschmerzen: 1 (1,2%). Zweite Schwangerschaft: Behandlungsbedürftige Vorerkrankung: 21 (25,0%), V.a. PE: 16 (19,0%), V.a. IUGR: 15 (17,9%), Z.n. PE: 21 (25,0%), Suspekter Doppler: 3 (3,6%), Oberbauchschmerzen: 5 (6,0%), Kopfschmerzen: 3 (3,6%).

Der häufigste Grund für die Vorstellung waren Symptome, die mit der Exazerbation einer vorbestehenden Erkrankung (35,7% in der ersten, 25% in der zweiten Schwangerschaft) in Zusammenhang mit einer Präeklampsie als Differentialdiagnose gestellt wurden, zum Beispiel ein erhöhter Blutdruck (40,5% in der ersten, 33,3% in der zweiten Schwangerschaft). Fetale Symptome einer placentaren Dysfunktion in Form einer IUGR wurden mit 20,2% und 17,9% in der ersten und zweiten Schwangerschaft ungefähr gleich häufig von niedergelassenen, überweisenden Kollegen vermutet. Die tatsächliche Prävalenz stellte sich mit 23,8% in der ersten Schwangerschaft als häufiger, mit 14,3% als weniger häufig zur ambulant vermuteten IUGR heraus. Der konkrete Verdacht auf eine manifeste Präeklampsie wurde mit 29,8% in der ersten und 19% in der zweiten Schwangerschaft ebenfalls häufig gestellt. Tabelle 7 gibt einen genauen Überblick über die vorliegenden Symptome. Die präeklampsietypischen Symptome traten in der ersten Schwangerschaft durchschnittlich in $33+5 \pm 5$ SSW (20+0 - 40+4 SSW) Schwangerschaftswochen auf, in etwa zum gleichen Zeitpunkt wie in der folgenden

Schwangerschaft mit $33+4 \pm 4$ SSW ($20+6 - 40+1$ SSW). Sonografische Parameter, wie der mittlere PI der Aa. uterinae (in 39,7% der Fälle in der ersten und in 45,2% der zweiten Schwangerschaft pathologisch) und der PI der A. umbilicalis (in 7,7% der Fälle in der ersten und in 6,0% der zweiten Schwangerschaft pathologisch) wiesen mit einer ähnlichen Häufigkeit pathologische Werte in beiden Schwangerschaften auf. Tabelle 8 a und b zeigt eine Aufstellung der klinischen (von den Patientinnen selbst bemerkbaren) Symptome, Auffälligkeiten in der Doppleruntersuchung, Auffälligkeiten in Bezug auf die Laborparameter der Thrombopenie und/oder erhöhter Leberwerte, sowie die Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten bei Frauen, die in der ersten und zweiten Schwangerschaft eine Präeklampsie, IUGR oder schwere präeklampsieassoziierte Komplikationen (zusammengefasst: PE-assoziiertes Schwangerschaftsoutcome) entwickelten, versus der Frauen, die diesen Schwangerschaftsausgang nicht entwickelt haben.

Tabelle 8a und b: Klassische Präeklampsiesymptome in Gegenüberstellung zu quantifizierbaren Präeklampsiezeichen bzw. Prädiktoren.

Variable	PE-assoziiertes Outcome	Kein PE-assoziiertes Outcome	PE-assoziiertes Outcome und/oder PE/IUGR	Kein PE-assoziiertes Outcome und/oder PE/IUGR
a) 1. Schwangerschaft	n=23	n=61	n=47	n=37
1. Hypertonie und/oder Proteinurie	12/23 (52,2%)	29/61 (47,5%)	30/47 (63,8%)	11/37 (29,7%)
2. Klinische Symptome (Hypertonie, Proteinurie, Ödeme, Oberbauchschmerzen, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen)	13/23 (56,5%)	31/61(50,8%)	31/47 (66,0%)	13/37 (35,1%)
3. Labor (Transaminasen+Thrombozyten)	6/23 (26,1%)	5/61 (8,2%)	10/47 (21,3%)	1/37 (2,7%)
4. Doppler (A. umb. und/oder Aa. ut. auffällig)	13/23 (56,5%)	14/48 (29,2%)	25/41 (60,9%)	2/27 (7,4%)
Alle klassischen Symptome (Mindestens 1 Auffälligkeit in 2.-4.)	17/23 (73,9%)	35/61 (57,4%)	37/47 (78,7%)	15/37 (40,5%)
5. sFlt-1/PlGF ≥ 85	13/14 (92,9%)	6/32 (18,8%)	19/30 (63,3%)	-
sFlt-1/PlGF: Mittelwert \pm SD	299,01 \pm 292,33	85,35 \pm 187,80	223,07 \pm 274,67	14,07 \pm 18,91
Min-Max	60,0-1195,00	1,0-939,0	2,0-1995,0	1,0-68,0
Median (IQR)	214,50 (118,50-348,00)	14,50 (3,25-65,00)	130,50 (43,75-309,00)	4,5 (2,25-21,75)
Kombination aller Symptome (1.-5.)	19/23 (82,6%)	33/61 (54,1%)	39/47 (83%)	13/37 (35,1%)

Variable	PE-assoziiertes Outcome	Kein PE-assoziiertes Outcome	PE-assoziiertes Outcome und/oder PE/IUGR	Kein PE-assoziiertes Outcome und/oder PE/IUGR
b) 2. Schwangerschaft	n=15	n=69	n=27	n=57
1. Hypertonie und/oder Proteinurie	8/15 (53,3%)	30/69 (43,5%)	15/27 (55,6%)	23/57 (40,4%)
2. Klinische Symptome (Hypertonie, Proteinurie, Ödeme, Oberbauchschmerzen, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen)	8/15 (53,3%)	32/69 (46,4%)	15/27 (55,6%)	25/57 (43,9%)
3. Labor (Transaminasen+Thrombozyten)	3/15 (20%)	3/69 (4,3%)	3/27 (11,1%)	3/57 (5,3%)
4. Doppler (A. umb. und/oder Aa. ut. auffällig)	3/15 (20%)	22/69 (31,9%)	9/27 (33,3%)	16/57 (28,1%)
Alle klassischen Symptome (Mindestens 1 Auffälligkeit in 2.-4.)	9/15 (60%)	34/69 (49,3%)	16/27 (59,3%)	27/57 (47,4%)
5. sFlt-1/PIGF ≥ 85	5/15 (33,3%)	5/68 (7,3%)	8/27 (29,6%)	2/56 (3,6%)
sFlt-1/PIGF: Mittelwert \pm SD	148,88 \pm 208,37	26,90 \pm 42,05	108,45 \pm 167,03	20,25 \pm 27,67
Min-Max	6,0-619,0	1,0-215,0	1,0-619,0	1,0-138,0
Median (IQR)	51,0 (15,28-173,00)	9,5 (4,0-25,0)	37 (13-138,00)	7,5 (4,0-63,70)
Kombination aller Symptome (1.-5.)	9/15 (60%)	34/69 (49,3%)	17/27 (63,0%)	27/57 (47,4%)

Kontinuierliche Variablen werden mit Mittelwert und Standardabweichung (SD) bzw. Median und Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Kategoriale Daten sind in Häufigkeiten und Prozent angezeigt.

Um je nach Schwangerschaftsausgang ein genaueres Bild über die hier in der vorliegenden real-world-Analyse mit Symptomen und klinisch messbaren Parametern erreichbare Testgenauigkeit für einen prägeklampsieassoziierten Schwangerschaftsausgang zu erhalten, wurden für die erste und die zweite Schwangerschaft die Sensitivitäten, Spezifitäten sowie der negative und positive Prädiktionswert bei Vorliegen eines Präeklampsiezeichens (dichotom) errechnet. Die Resultate finden sich in Tabelle 9a und b.

Tabelle 9a und b: Sensitivitäten, Spezifitäten, NPV und PPV für einen präekampsieassoziierten Schwangerschaftsausgang (AO=Adverse Outcome) oder AO/PE/IUGR mit Angabe der 95% Konfidenzintervalle

Variable a) 1. Schwangerschaft	Sensitivität		Spezifität		Negativ-Prädiktiver Wert		Positiv-Prädiktiver Wert	
	AO	AO/PE/IUGR	AO	AO/PE/IUGR	AO	AO/PE/IUGR	AO	AO/PE/IUGR
1. Hypertonie und/oder Proteinurie	39,13 (19,70-61,46)	42,55 (28,26-57,82)	78,69 (66,32-88,14)	94,59 (81,81-99,34)	77,42 (65,03-87,07)	56,45 (43,26-69,01)	40,91 (20,71-63,65)	90,91 (70,84-98,88)
2. Klinische Symptome (Hypertonie, Proteinurie, Ödeme, Oberbauchschmerzen, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen)	56,52 (34,49-76,82)	65,96 (50,69-79,14)	49,18 (36,14-62,30)	64,86 (47,46-79,79)	75,00 (58,80-87,31)	60,00 (43,33-75,14)	29,55 (16,76-45,20)	70,45 (54,80-83,24)
3. Labor (Transaminasen+Thrombozyten)	26,09 (10,23-48,41)	21,28 (10,70-35,66)	91,80 (81,90-97,28)	97,30 (85,84-99,93)	76,71 (65,35-85,81)	49,31 (37,40-61,28)	54,54 (23,38-83,26)	90,91 (58,72-99,77)
4. Doppler (A. umb. und/oder Aa. ut. auffällig)	65,00 (40,78-84,61)	60,98 (44,50-75,80)	70,83 (55,94-83,05)	92,59 (75,71-99,09)	82,93 (67,94-92,85)	60,98 (44,50-75,80)	48,15 (28,67-68,05)	92,59 (75,71-99,08)
Alle klassischen Symptome (Mindestens 1 Auffälligkeit in 2.-4.)	80,95 (58,09-94,55)	82,22 (67,94-92,00)	33,96 (21,52-48,27)	48,28 (29,45-67,47)	81,81 (59,72-94,81)	63,63 (40,66-82,80)	32,69 (20,33-47,16)	71,15 (56,92-82,87)
5. sFlt-1/PIGF \geq 85	92,85 (66,13-99,82)	63,33 (43,86-80,07)	81,25 (63,56-92,79)	100,00 (79,41-100,00)	96,23 (81,03-99,91)	59,26 (38,80-77,61)	68,42 (43,45-87,42)	100,00 (82,35-100,00)
Kombination aller Symptome (1.-5.)	80,95 (58,09-94,55)	82,22 (67,94-91,98)	33,96 (21,52-48,27)	48,28 (29,45-67,47)	81,81 (59,71-94,81)	63,64 (40,66-82,80)	32,69 (20,33-47,11)	71,15 (56,92-82,87)

Variable	Sensitivität		Spezifität		Negativ-Prädiktiver Wert		Positiv-Prädiktiver Wert	
	AO	AO/PE/IUGR	AO	AO/PE/IUGR	AO	AO/PE/IUGR	AO	AO/PE/IUGR
1. Hypertonie und/oder Proteinurie	13,33 (1,66-40,46)	25,93 (11,11-46,28)	84,06 (73,26-91,76)	89,47 (78,48-96,04)	81,69 (70,73-89,87)	71,83 (59,90-81,87)	15,38 (1,92-45,45)	53,85 (25,13-80,78)
2. Klinische Symptome (Hypertonie, Proteinurie, Ödeme, Oberbauchschmerzen, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen)	66,67 (38,38-88,18)	70,37 (49,81-86,25)	39,13 (27,60-51,63)	42,10 (29,14-55,92)	84,38 (67,21-94,72)	75,00 (56,60-88,54)	19,23 (9,63-32,53)	36,54 (23,62-51,04)
3. Labor (Transaminasen+Thrombozyten)	20,00 (4,33-48,09)	11,11 (2,35-29,15)	95,65 (87,82-99,09)	94,74 (85,38-98,90)	84,61 (74,67-91,79)	69,23 (57,75-79,19)	50,00 (11,81-88,19)	50,00 (11,81-88,19)
4. Doppler (A. umb. und/oder Aa. ut. auffällig)	85,71 (57,19-98,22)	72,00 (50,61-87,93)	62,71 (49,14-74,96)	66,67 (51,59-79,60)	94,87 (82,68-99,37)	82,05 (66,47-92,46)	35,29 (19,75-53,51)	52,94 (35,13-70,22)
Alle klassischen Symptome (Mind. 1 Auffälligkeit in 2.- 4.)	100,00 (78,20-100,00)	92,59 (75,71-99,09)	25,76 (15,78-38,00)	27,78 (16,46-41,64)	100,00 (80,49-100,00)	88,23 (63,56-98,54)	23,44 (13,75-35,69)	39,06 (27,10-52,07)
5. sFlt-1/PlGF \geq 85	33,33 (11,82-61,62)	29,62 (13,75-50,18)	92,64 (83,66-97,57)	96,43 (87,69-99,56)	86,30 (76,25-93,23)	73,97 (62,38-83,54)	50,00 (18,71-81,29)	80,00 (44,39-97,48)
Kombination aller Symptome (1.-5.)	100,00 (78,20-100,00)	92,59 (75,71-99,09)	25,76 (15,77-38,01)	27,78 (16,46-41,64)	100,00 (80,49-100,00)	88,24 (63,56-98,54)	23,44 (13,75-35,69)	39,06 (27,10-52,07)

Bei Untersuchung der ersten Schwangerschaft zeigte sich die höchste Sensitivität für das Eintreten eines präeklampsieassoziierten Schwangerschaftsausgangs (AO) mit 92,85% (95% KI 66,13-99,82) und 63,33% (95% KI 43,86-80,07) für eine präeklampsiebedingte Komplikation und/oder Präeklampsie/IUGR (im Folgenden AO/PE/IUGR genannt) bei Vorliegen eines sFlt-1/PIGF-Quotienten ≥ 85 . Die Spezifität für ein AO lag ebenfalls hoch bei 81,25% (95% KI 63,56-92,79) und 100,00% (95% KI 79,41-100,00) für den Ausgang AO/PE/IUGR.

Eine höhere Spezifität erreichte im untersuchten Patientinnenkollektiv nur das Vorliegen von Laborauffälligkeiten mit 91,80% (95% KI 81,90-97,28) für ein AO und 97,30% (95% KI 85,84-99,93) für ein den Ausgang AO/PE/IUGR, allerdings war hier die Sensitivität mit 26,09% (95% KI 10,23-48,41) für ein AO und 21,28% (95% KI 10,70-35,66) für den Eintritt eines AO/PE/IUGR sehr niedrig. Auffälligkeiten in der Doppleruntersuchung bei den Patientinnen zeigten ebenfalls eine hohe Spezifität mit 70,83% (95% KI 55,94-83,05) für ein AO und 92,59% (95% KI 75,71-99,09) für den Ausgang AO/PE/IUGR, allerdings lag die Sensitivität nur bei 65,00% (95% KI 40,78-84,61) für ein AO und 60,98% (95% KI 44,50-75,80) für den Eintritt eines AO/PE/IUGR.

Die klassischen, nach der alten Präeklampsiedefinition geltenden Symptome einer Hypertonie und Proteinurie boten für das Eintreten eines AO eine Sensitivität von 39,13% (95% KI 19,70-61,46) und Spezifität von 78,69% (95% KI 66,32-88,14). Entsprechend der hohen Sensitivität und Spezifität bei Vorliegen eines sFlt-1/PIGF-Quotienten ≥ 85 konnte hier auch der höchste Positiv-Prädiktive-Wert mit 68,42% (95% KI 43,45-87,42) und ein hoher Negativ-Prädiktiver Wert mit 96,23% (95% KI 81,03-99,91) für ein AO erreicht werden.

Für die untersuchte Folgeschwangerschaft des Patientinnenkollektivs zeichnet sich vor allem bezüglich der Aussagekraft eines erhöhten sFlt-1/PIGF-Quotienten in Zusammenhang mit präeklampsiebedingten Schwangerschaftskomplikationen ein anderes Bild ab.

Bei unterlegener Wertigkeit von präeklampsietypischen Symptomen (Proteinurie und Hypertonie: Sensitivität für ein AO von 13,33% (95% KI 1,66-40,46) und 25,93% (95% KI 11,11-46,28) für AO/PE/IUGR; Spezifität für ein AO von 84,06% (95% KI 73,26-91,76) und 89,47% (95% KI 78,48-96,04) für ein AO/PE/IUGR) und Vorliegen von Laborveränderungen (Spezifität für ein AO von 95,65% (95% KI 87,82-99,09) und von 94,74% (95% KI 85,38-98,90) für ein AO/PE/IUGR; Sensitivität für ein AO von 20,00% (95% KI 4,33-48,09) und 11,11% (95% KI 2,35-29,15) für ein AO/PE/IUGR), lag die Sensitivität bei Vorliegen eines sFlt-1/PIGF-Quotienten ≥ 85 nur bei 33,33% (95% KI 11,82-61,62) für ein AO und 29,62% (95% KI 13,75-50,18) für das Eintreten eines AO/PE/IUGR, jedoch mit anhaltend hoher Spezifität von 92,64% (95% KI 83,66-97,57) für ein AO und 96,43% (87,69-99,56) für den Ausgang AO/PE/IUGR.

Auf den Zusammenhang zwischen der Höhe des in den beiden Schwangerschaften gemessenen sFlt-1/PIGF-Quotienten wird nach der detaillierten Vorstellung des Schwangerschaftsausgangs der Patientinnen mit und ohne präeklampsieassoziierte Komplikationen eingegangen.

3.4 Schwangerschaftsausgang der ersten und zweiten Schwangerschaft

Primärer Endpunkt war zum einen die Entwicklung einer Präeklampsie oder einer IUGR, zum anderen die Entwicklung schwerer maternaler oder fetaler präeklampsieassoziiierter Schwangerschaftskomplikationen. Die Resultate werden in den Tabellen 10 und 11 dargestellt, Tabelle 10 zeigt die Schwangerschaftsausgänge im Gesamtkollektiv nach erster und zweiter untersuchter Schwangerschaft, Tabelle 11 differenziert nach Gruppenaufteilung des Schwangerschaftsausgangs.

Das durchschnittliche Gestationsalter bei der Entbindung war mit 36+4 SSW in der ersten im Vergleich zu 37+3 SSW in der Folgeschwangerschaft geringfügig niedriger. Interessanterweise musste im Vergleich zur ersten Schwangerschaft keine Schwangerschaft vor Beginn der Lebensfähigkeit des Kindes (in der ersten Schwangerschaft wurde eine Entbindung bereits in 22+0 SSW indiziert, in der Folgeschwangerschaft folgte die früheste Geburt in 25+6 SSW) beendet werden. Auch wenn in der vorliegenden Studie ein Hochrisikokollektiv untersucht wurde, war die längste Schwangerschaftsdauer mit 41+2 SSW in der ersten und 41+5 SSW in der zweiten Schwangerschaft bemerkenswert.

Das kindliche Geburtsgewicht stieg von der ersten untersuchten Schwangerschaft zur Folgeschwangerschaft durchschnittlich von 2625g auf 2865g. Dieser leichte Unterschied zeigte sich auch im Anstieg des relativen Kindergewichts vom durchschnittlich 31. Perzentil auf das 39. Perzentil. Mit einem Anteil von 23,8% der Kinder mit einem Geburtsgewicht ≤ 10 . Perzentil in der Folgeschwangerschaft im Vergleich zu einem Anteil von 36,9% der Kinder mit einem Geburtsgewicht ≤ 10 . Perzentil in der ersten Schwangerschaft, sank der Anteil der leichtgewichtigen Neugeborenen passend zum Anteil der Kinder mit IUGR (22,6% in der ersten versus 11,9% in der Folgeschwangerschaft).

Insgesamt 25 Frauen (29,8%) entwickelten in der ersten untersuchten Schwangerschaft und 18 Frauen (21,4%) in der Folgeschwangerschaft eine Präeklampsie. Schwere fetale oder maternale Komplikationen ergaben sich in 23 (27,4%) der untersuchten ersten Schwangerschaften und in 15 (17,9%) der Folgeschwangerschaften. Die Betrachtung aller präeklampsieassoziierten Erkrankungen, also das Auftreten einer Präeklampsie, einer IUGR und/oder

präeklampsieassoziierter Schwangerschaftskomplikationen zeigte eine Häufigkeit von 56% (47 Schwangere) in der ersten untersuchten Schwangerschaft und einen Rückgang der hypertensiven Erkrankungen und schweren Komplikationen auf 32,1% (27 betroffene Frauen). Eine detaillierte Übersicht der vor allem fetalen präeklampsieassozierten Komplikationen ist in Tabelle 10 aufgeführt.

Die zweite Geburt der Studienteilnehmerinnen folgte im Durchschnitt nach einem Intervall von 2 Jahren und 7,8 Monaten \pm 1 Jahr (Minimum 11 Monate, Maximum 5 Jahre), wobei es keinen relevanten Unterschied im zeitlichen Abstand der Geburten zwischen den Frauen gab, die schwere präeklampsieassoziierte Komplikationen (AO) oder kein AO entwickelten, bzw. präeklampsieassoziierte Komplikationen und/oder Präeklampsie/IUGR (AO/PE/IUGR): Bei Frauen mit einem maternalen oder fetalen AO lag das Intervall nach der ersten untersuchten Schwangerschaft bei 2 Jahren und 9,2 Monaten \pm 1 Jahr versus 2 Jahre und 7,4 Monate \pm 1 Jahr bei Frauen ohne ein AO; bei Frauen mit einem Schwangerschaftsausgang AO/PE/IUGR lag das Intervall bei 2 Jahren und 7,5 Monaten \pm 1 Jahr versus 2 Jahre und 8,3 Monate \pm 1 Jahr bei Frauen ohne Eintritt von AO/PE/IUGR.

Tabelle 10: Schwangerschaftsausgang aller Patientinnen in der ersten- und der Folgeschwangerschaft.

Variable	Erste Schwangerschaft	Folgeschwangerschaft
Gestationsalter bei Geburt (SSW) (Min-Max)	36+4±4+2 SSW (22+0-41+2 SSW)	37+3±3+4 SSW (25+6-41+5 SSW)
Zeitraum Diagnose-Geburt (Tage)	6,58±12,41 (n=74)	7,00±15,59 (n=76)
Zeitraum Vorstellung-Geburt (Tage)	20,07±27,59 (0-121)	26,40±27,94 (0-136)
Kindliches Geburtsgewicht (g)	2625,43±971,75	2865,14±919,35
Perzentile Geburtsgewicht	31,24±28,40	38,50±30,16
Kinder ≤3.Perzentil	13 (15,5%)	8 (9,5%)
Kinder ≤10.Perzentil	31 (36,9%)	20 (23,8%)
Kinder ≥97.Perzentil	2 (2,4%)	2 (2,4%)
Kinder ≥90.Perzentil	3 (3,6%)	6 (7,1%)
Kinder 10.-90.Perzentil	53 (63,1%)	58 (69,05%)
Nabelarterien-pH	7,23±0,11 (6,52-7,41)	7,24±0,07 (7,00-7,36)
5-Minuten-Apgar	8,80±2,07	9,17±1,53
Aufnahme auf die Neonatologie	30 (35,7%)	18 (21,4%)
Plazentagewicht (g)	443,85±137,63 (n=13)	563,97±208,96 (n=39)
Entbindungsmodus		
Spontan	33 (39,3%)	31 (31,9%)
Kaiserschnitt	46 (54,8%)	52 (61,9%)
Vakuumextraktion	5 (6%)	1 (1,2%)
Präeklampsie	25 (29,8%)	18 (21,4%)
IUGR	19 (22,6%)	10 (11,9%)
PE+IUGR	3 (3,6%)	4 (4,8%)
AO/PE/IUGR	47 (56%)	27 (32,1%)
AO		
Maternal oder Fetal (gesamt)	23 (27,4%)	15 (17,9%)
<u>Maternal</u>	4 (4,8%)	1 (1,2%)
Lungenödem	-	-
Nierenversagen	-	-
Hirnblutung	-	-
DIC	-	-
Versterben	-	-
HELLP	2 (2,4%)	1 (1,2%)
Eklampsie	2 (2,4%)	-
<u>Fetal</u>	23 (27,4%)	14 (16,7%)
Geburt <34+0 SSW wegen PE/IUGR	15 (17,9%)	12 (14,3%)
RDS	11 (13,1%)	2 (2,4%)
NEC	-	-
IVH	-	-
Vorzeitige Plazentalösung	2 (2,4%)	1 (1,2%)
Versterben intrauterin/perinatal	3 (3,6%)	1 (1,2%)

Kontinuierliche Variablen werden mit dem Mittelwert und der Standardabweichung angegeben. Kategoriale Daten sind mit absoluten Häufigkeiten und Prozentsätzen angezeigt.

Tabelle 11a und b: Schwangerschaftsausgang der Patientinnen differenziert nach präeklampsiebedingten Komplikationen in der ersten und zweiten Schwangerschaft.

Variable	Gesund	AO/PE/IUGR	PE	AO
a) 1. Schwangerschaft	n=37 (44,05%)	n=47 (56,0%)	n= 25/47 (53,2%)	n=23/47 (48,9%) (10 davon mit PE)
Gestationsalter bei Vorstellung mit Symptomen (SSW)	35+5±5+0	32+5±4+6	34+4±4+0	30+2±2+4
Zeit zwischen Vorstellung mit Symptomen und Geburt (Tage)	27,73±32,86	14,04±21,08	4,6±7,9	9,5±14,2
Risikofaktoren				
Vorangegangene PE	6 (16,2%)	9 (19,1%)	5 (20%)	4 (17,4%)
1 Risikofaktor	16 (43,2%)	18 (38,3%)	8 (32%)	8 (34,8%)
2 Risikofaktoren	10 (27,0%)	12 (25,5%)	5 (20%)	5 (21,7%)
3 Risikofaktoren	2 (5,4%)	4 (8,5%)	3 (12%)	2 (8,7%)
≥4 Risikofaktoren	-	-	-	-
ASS-Einnahme	5 (13,5%)	15 (31,9%)	7 (28%)	11 (47,8%)
Kindsgewicht (g)	3345,27±481,06	2058,74±881,94	2389,80±852,11	1454,17±766,55
Perzentil	47,62±28,78	18,34±20,52	24,28±23,13	14,83±16,00
Gestationsalter bei Geburt (SSW)	38+6±1+4	34+5±4+5	36+1±4+2	31+4±4+6
sFlt-1/PIGF	(n=16) 14,07±18,91	(n=30) 223,07±274,67	(n=19) 252,95±320,32	(n=14) 299,01±292,33
sFlt-1	2309,16±1633,47	7955,10±6867,84	9238,37±7844,30	7574,71±4798,12
PIGF	414,83±339,70	100,55±122,51	101,25±127,74	34,08±18,40
b) 2. Schwangerschaft	n=57 (67,9%)	n= 27 (32,1%)	n= 18/27 (66,7%)	n=15/27 (55,5%) (8 davon mit PE)
Gestationsalter bei Vorstellung mit Symptomen (SSW)	34+4±4+1	31+2±4+5	31+6±3+6	28+5±3+6
Zeit zwischen Vorstellung mit Symptomen und Geburt (Tage)	30,26±30,12	18,26±20,9	21,78±22,30	16,53±16,50
PE vorher. Schwangerschaft	26 (45,6%)	18 (66,7%)	13 (72,2%)	9 (60%)
ASS-Einnahme	20 (35,1%)	7 (25,9%)	5 (27,8%)	4 (26,7%)
Kindsgewicht (g)	3274,98±545,04	1999,93±955,35	2290,17±976,17	1437,00±756,12
Perzentil	43,21±31,05	28,55±25,99	35,39±27,40	24,53±22,63
Gestationsalter bei Geburt in SSW	39+0±1+1	33+6±4+1	35+0±3+6	31+1±3+3
sFlt-1/PIGF	(n=56) 20,25±27,67	(n=27) 108,45±167,03	(n=18) 96,28±125,90	(n=15) 148,88±133,91
sFlt-1	43,21±31,05	3957,67±2868,37	4184,00±2779,93	4299,53±2722,25
PIGF	335,76±244,09	144,95±151,15	141,57±159,56	111,12±133,91

Kontinuierliche Variablen werden mit dem Mittelwert und der Standardabweichung angegeben. Kategoriale Daten sind mit absoluten Häufigkeiten und Prozentsätzen angezeigt.

Eine Aufstellung des Schwangerschaftsausgangs in Abhängigkeit davon, ob präeklampsieassoziierte Komplikationen und/oder Präeklampsie/IUGR aufgetreten sind, zeigt Tabelle 12. Hier wird unterschieden, ob Patientinnen in der ersten- und/oder ebenfalls der Folgeschwangerschaft präeklampsiebedingte Komplikationen entwickelt haben und wie ihre (vermeintlich) protektiven Faktoren wie eine ASS-Einnahme und die Anzahl der Risikofaktoren sich auf den Schwangerschaftsausgang ausgewirkt haben können.

Tabelle 12: sFlt-1 und PlGF als prädiktive Marker einer Präeklampsie und präeklampsiebedingter Schwangerschaftskomplikationen.

Variable	1 Gesund > Gesund n=27 (32,1%)	2 Gesund > AO/PE/IUGR n=10 (11,9%)	3 AO/PE/IUGR > Gesund n=30 (35,7%)	4 AO/PE/IUGR > AO/PE/IUGR n=17 (20,2%)
Gestationsalter bei Vorstellung mit Symptomen in Wochen, 1. Schwangerschaft	34+3±5+4 SSW	36+4±3+1 SSW	33+6±4+6 SSW	30+4±5+6 SSW
Gestationsalter bei Vorstellung mit Symptomen in Wochen, 2. Schwangerschaft	35+6±3+6 SSW	32+1±4+3 SSW	33+4±4+0 SSW	30+6±5+1 SSW
Zeit zwischen Vorstellung mit Symptomen und Geburt 1. Schw. (Tage)	31,1±36,00	18,6±21,19	14,23±20,63	16,41±23,72
Zeit zwischen Vorstellung mit Symptomen und Geburt 2. Schw. (Tage)	22,15±29,17	24,4±28,30	37,6±29,51	14,65±14,89
Risikofaktoren				
Vorangegangene PE	3 (11%)	3 (30%)	4 (13,3%)	5 (29,4%)
1 Risikofaktor	11 (40,7%)	5 (50%)	13 (43,3%)	5 (29,4%)
2 Risikofaktoren	5 (18,5%)	5 (50%)	7 (23,3%)	5 (29,4%)
3 Risikofaktoren	2 (7,4%)	-	1 (3,3%)	3 (17,6%)
≥4 Risikofaktoren	-	-	-	-
ASS-Einnahme 1. Schw.	3 (11%)	2 (20%)	12 (40%)	3 (17,6%)
ASS-Einnahme 2. Schw.	4 (14,8%)	2 (20%)	17 (56,67%)	5 (29,4%)
Kindsgewicht (g) und Perzentil 1. Schwangerschaft	3393,52±499,31 52,11±29,77	3215,00±423,78 35,5±22,99	2212,07±765,88 17,40±18,54	1779,35±1012,02 17,82±23,20
Kindsgewicht (g) und Perzentil 2. Schwangerschaft	3362,74±452,26 45,44±30,36	2569,50±976,66 42,60±27,90	3187,33±607,43 41,4±32,25	1664,88±790,28 20,29±21,54
Gestationsalter bei Geburt 1	38+4±1+6 SSW	39+2±1+4 SSW	35+6±3+5 SSW	32+6±5+6 SSW
Gestationsalter bei Geburt 2	39+1±1+0 SSW	35+4±3+1 SSW	38+6±1+3 SSW	33+0±4+4 SSW
sFlt-1/PlGF 1.Schwangerschaft (n=12)	(n=12)	(n=4)	(n=20)	(n=11)
Mittelwert ± SD	2,58±13,45	18,52±32,99	242,76±325,40	167,18±135,20
sFlt-1/PlGF 2.Schwangerschaft (n=26)	(n=26)	(n=10)	(n=29)	(n=17)
Mittelwert ± SD	26,23±32,62	70,60±160,10	14,7±21,77	130,72±171,74
sFlt-1 1. Schwangerschaft	2401,42 ±1569,46	2032,25±2042,79	9502,35±7701,12	4528,00±3309,68
sFlt-1 2. Schwangerschaft	3029,08±2066,62	32260,90±2624,22	2579,07±1447,12	4387,53±2994,33
PlGF 1. Schwangerschaft	413,38±376,11	419,18±241,34	134,14±20,63	96,80±148,82
PlGF 2. Schwangerschaft	263,09±193,20	220,49±180,05	401,39±266,18	100,51±115,00

Kontinuierliche Variablen werden mit dem Mittelwert und der Standardabweichung angegeben. Kategoriale Daten sind mit absoluten Häufigkeiten und Prozentsätzen angezeigt.

Die durchschnittlich, je nach untersuchter Schwangerschaft (Tabelle 11a und b) oder nach Schwangerschaftsausgang unterteilt (Tabelle 12), gemessenen sFlt-1- und PlGF-Serumkonzentrationen und entsprechenden sFlt-1/PlGF-Quotienten wurden bereits im vorangegangenen Abschnitt präsentiert. Insgesamt wurden die angiogenen Marker in der ersten untersuchten Schwangerschaft bei 46/84 (52,9%) Patientinnen erhoben und in der Folgeschwangerschaft bei 83/84 (98,8%) Patientinnen. Der Zeitpunkt der sFlt-1 und PlGF-Bestimmung entspricht dem Zeitpunkt des Vorstellens der Patientinnen mit erstmaligen Symptomen. Die n=37 Frauen, die in der ersten Schwangerschaft trotz bestehender Symptome weder eine Präeklampsie, eine IUGR oder präeklampsieassoziierte Komplikationen aufwiesen, stellten sich durchschnittlich in 35+5 SSW vor, bis zur Entbindung vergingen bei einem durchschnittlichen sFlt-1/PlGF-Quotienten von $14,07 \pm 18,91$ noch 28 Tage, so dass die Geburt am Termin in durchschnittlich 38+6 SSW stattfand (siehe Tabelle 11a). Die untersuchte Folgeschwangerschaft der Patientinnen mit unauffälligem Schwangerschaftsausgang (n=57) zeigte ein ähnliches Bild mit Vorstellung in 34+4 SSW, einem durchschnittlichen sFlt-1/PlGF-Quotienten von $20,25 \pm 27,67$ und einem Intervall von 30 Tagen bis zur Entbindung in 39+0 SSW (siehe Tabelle 11b). Frauen mit präeklampsieassoziiertem Schwangerschaftsausgang und/oder der Diagnose Präeklampsie und/oder IUGR stellten sich hingegen in 32+5 in der ersten beziehungsweise 31+2 SSW in der zweiten untersuchten Schwangerschaft vor, es vergingen bei einem durchschnittlichen sFlt-1/PlGF-Quotienten von $223,07 \pm 274,67$ in der ersten- und $108,45 \pm 167,03$ in der zweiten Schwangerschaft durchschnittlich 14 und 18 Tage bis zur Entbindung in 34+5 (1. Schwangerschaft) und 33+6 SSW (2. Schwangerschaft). Die Unterschiede des sFlt-1/PlGF-Quotienten nach Schwangerschaftsausgang in der ersten und zweiten untersuchten Schwangerschaft unterteilt nach Eintreten einer präeklampsiebedingten Komplikation (Abbildung 13) oder präeklampsiebedingten Komplikation und/oder Präeklampsie/IUGR (Abbildung 14) verdeutlicht die Abbildung des sFlt-1/PlGF-Quotienten im Boxplot-Diagramm mit entsprechendem Median und IQR des sFlt-1/PlGF-Quotienten. Die entsprechenden Ergebnisse der sFlt-1/PlGF-Messungen als Median inklusive IQR sind in Tabelle 8a und b angegeben.

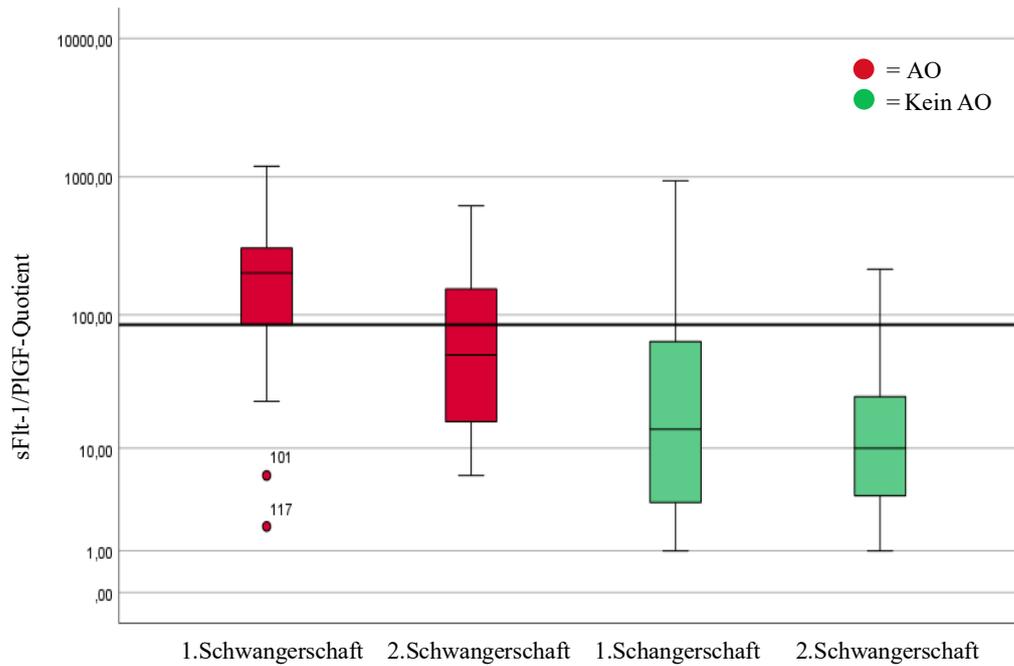


Abbildung 13: Boxplot-Diagramm - Präeklampsiebedingte Komplikationen (AO) in der ersten und zweiten Schwangerschaft. Die Linie im Diagramm stellt den derzeit gültigen diagnostischen Cut-off-Wert in Höhe von 85 für die Diagnose einer Präeklampsie dar.

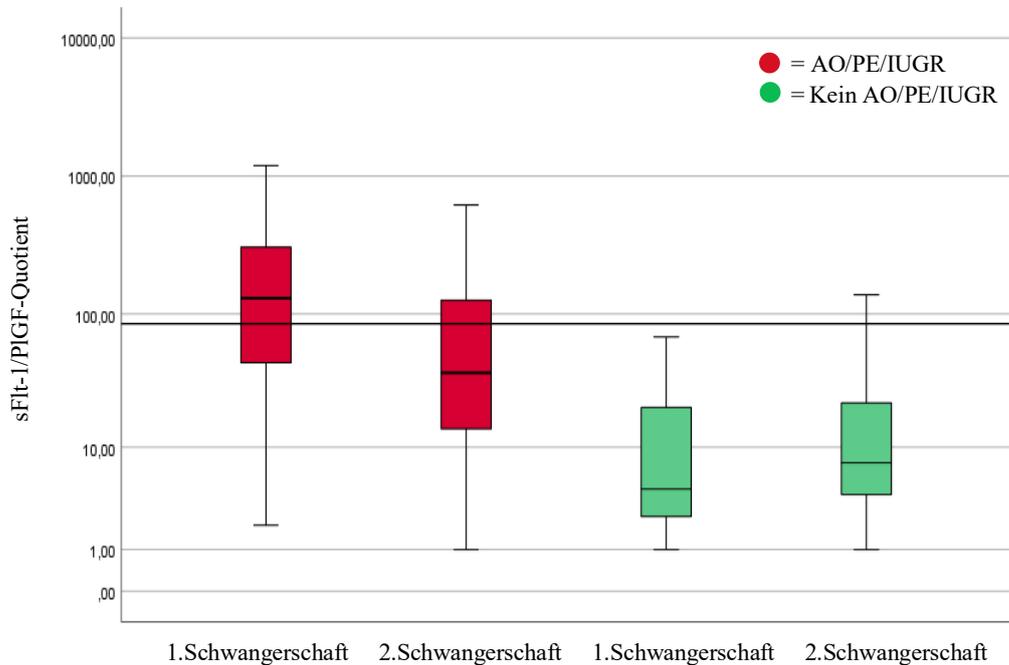


Abbildung 14: Boxplot-Diagramm - Präeklampsiebedingte Komplikationen (AO) und/oder Präeklampsie/IUGR in der ersten und zweiten Schwangerschaft. Die Linie im Diagramm stellt den derzeit gültigen diagnostischen Cut-off-Wert in Höhe von 85 für die Diagnose einer Präeklampsie dar.

Die weitere Unterteilung der Patientinnen der Gesamtgruppe mit präeklampsieassoziierten Schwangerschaftserkrankungen, dem Vorliegen der Präeklampsie oder dem Eintritt präeklampsieassoziiierter Komplikationen zeigt den Zusammenhang zwischen dem Grad der Betroffenheit und der Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten unabhängig von der untersuchten (ersten oder folgenden) Schwangerschaft an: Bei einem durchschnittlichen sFlt-1/PlGF-Quotienten von 14,07 liegt die Zeit bis zur Entbindung bei gesunden Patientinnen bei 28 Tagen, bei einem Quotienten von 20,25 bei 30 Tagen; bei erkrankten Patientinnen mit einem sFlt-1/PlGF-Quotienten von 223,07 liegt die Zeit bei 14 Tagen, bei einem Quotienten von 108,45 bei 18 Tagen bis zur Entbindung. Frauen, die schwere präeklampsiebedingte Komplikationen entwickelten, wiesen mit einem höchsten sFlt-1/PlGF-Quotienten in der Kohorte von 299,01 in der ersten untersuchten Schwangerschaft, einem Quotienten von 148,88 in der zweiten Schwangerschaft sowie einer entsprechenden verbleibenden Zeit bis zur Entbindung von 9,5 und 16,5 Tagen auch die kürzesten Intervalle zwischen Symptombeginn und Geburt auf.

Ein Zusammenhang ergibt sich aber nicht nur zwischen Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten, Symptombeginn und verbleibender Zeit bis zur Entbindung: Abbildung 15 zeigt für beide untersuchten Schwangerschaften der Patientinnen auf, dass das Gestationsalter bei Entbindung negativ mit der Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten korreliert. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman zeigt für die erste untersuchte Schwangerschaft eine inverse Korrelation von $\rho = -0,643$ (95% KI $-0,43$ – $-0,79$) und für die zweite Schwangerschaft eine inverse Korrelation mit einem Koeffizienten von $\rho = -0,322$ (95% KI $-0,12$ – $-0,50$) an. Das Streudiagramm für beide longitudinal untersuchten Schwangerschaften wiederum verbildlicht einerseits den Zusammenhang zwischen Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten und Gestationsalter bei Entbindung und zeigt zudem, dass Frauen mit präeklampsiebedingten Komplikationen (AO/PE/IUGR) einen höheren sFlt-1/PlGF-Quotienten bei gleichzeitig niedrigerem Gestationsalter bei Entbindung aufweisen (Abbildung 16).

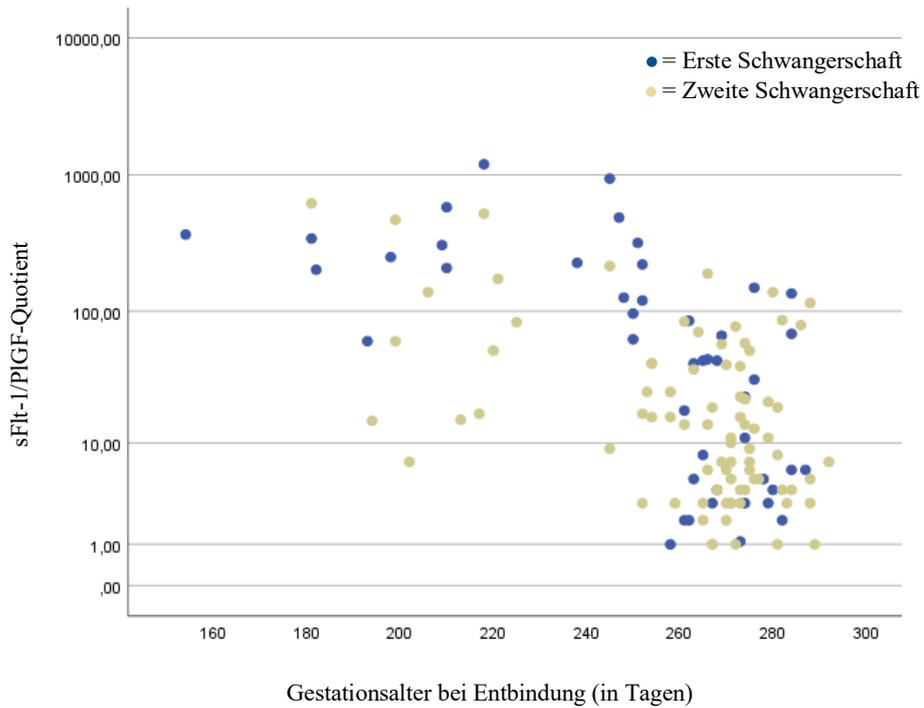


Abbildung 15: Streudiagramm - Korrelation zwischen dem Gestationsalter bei Entbindung (in Tagen) und der Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten in der ersten und zweiten Schwangerschaft.

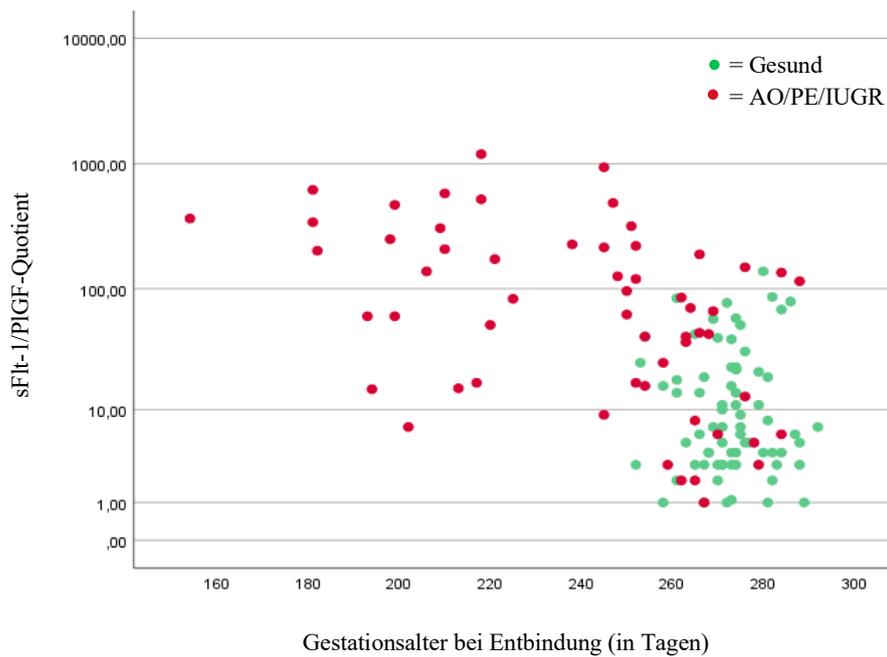


Abbildung 16: Streudiagramm - Korrelation zwischen dem Gestationsalter bei Entbindung (in Tagen) und der Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten, unterschieden nach AO/PE/IUGR oder gesundem Schwangerschaftsausgang.

Die schlussendliche Unterteilung danach, ob Frauen nur in einer der beiden untersuchten Schwangerschaften präeklampsiebedingte Komplikationen aufwiesen oder nicht, brachte für die longitudinale Betrachtung keine wegweisenden Befunde in Hinblick auf den sFlt-1/PlGF-Quotienten:

Von den Patientinnen, die in der ersten untersuchten Schwangerschaft keine präeklampsieassoziierte Erkrankung oder Komplikation entwickelten, kam es bei n=27 (72,9%) Patientinnen erneut zu keinen Komplikationen, n=10 der Patientinnen entwickelten in der zweiten Schwangerschaft jedoch eine präeklampsieassoziierte Erkrankung oder Komplikation. Der sFlt-1/PlGF-Quotient bei den Patientinnen, die zweimal keine Erkrankung oder präeklampsiebedingte Komplikationen entwickelten, lag in der ersten Schwangerschaft durchschnittlich bei $2,58 \pm 13,45$, wobei nur n=12 Messungen erfolgten; in der zweiten (unauffälligen) Schwangerschaft betrug der durchschnittliche sFlt-1/PlGF-Quotient $26,23 \pm 32,62$ (n=26). Die Frauen ohne Präeklampsie oder präeklampsiebedingte Komplikationen in der ersten- und Eintreten einer präeklampsiebedingten Komplikation und/oder Präeklampsie/IUGR in der zweiten Schwangerschaft wiesen in der unauffälligen Schwangerschaft einen sFlt-1/PlGF-Quotienten von $18,52 \pm 32,99$ (n=4) auf und in der durch AO/PE/IUGR bedingt verkomplizierten Schwangerschaft einen sFlt-1/PlGF-Quotienten von $70,60 \pm 160,10$ (n=10).

Von den n=47 Patientinnen, die in der ersten Schwangerschaft der vorliegenden Studie präeklampsiebedingte Komplikationen und/oder Präeklampsie/IUGR entwickelten, trat der erneute präeklampsiebedingte Schwangerschaftsausgang bei n=17 Patientinnen ein, n=30 Patientinnen hatten im Verlauf einen unauffälligen Schwangerschaftsausgang.

Entsprechend des Schwangerschaftsausgangs lag der sFlt-1/PlGF-Quotient bei den Patientinnen mit zunächst auffälligem, dann unauffälligem Schwangerschaftsausgang in der ersten Schwangerschaft bei $242,76 \pm 325,40$ (n=20) und in der zweiten Schwangerschaft bei $14,7 \pm 21,77$ (n=29), Frauen mit wiederholten präeklampsiebedingten Komplikationen und/oder Präeklampsie/IUGR wiesen einen durchschnittlichen sFlt-1/PlGF-Quotienten von $167,18 \pm 135,20$ (n=11) und $130,72 \pm 171,74$ (n=17) auf.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der relevantesten Ergebnisse

Der Schwangerschaftsverlauf und -ausgang von 84 Schwangeren, die sich im Untersuchungszeitraum zwischen September 2011 und Oktober 2019 mit wiederholter Schwangerschaft und gleichzeitig mit maternalen und fetalen Präeklampsiezeichen in unserer Klinik vorstellten, wurde in Hinblick auf Risikofaktoren, Schwangerschaftsvorsorge und klinisch evaluierbare Prädiktoren für die Entwicklung präeklampsieassoziierter Komplikationen retrospektiv untersucht. Dabei wiesen 76% der Patientinnen bereits in der ersten Schwangerschaft mindestens einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Präeklampsie auf. Eine ASS-Prophylaxe erhielten 23,8% in der ersten Schwangerschaft und 32,1% in der zweiten Schwangerschaft. Die Häufigkeit des Auftretens von schweren maternalen oder fetalen präeklampsiebedingten Komplikationen lag in der ersten untersuchten Schwangerschaft bei 27,4% (17,9% in der Folgeschwangerschaft), die Hinzunahme der Diagnosen Präeklampsie und IUGR führen zu einer Komplikationsrate von 56% in der ersten und 32,1% in der zweiten Schwangerschaft.

Die Anwendung des für eine Präeklampsie diagnostischen Cut-off-Wertes des Quotienten der angiogenen Faktoren sFlt-1 und PlGF von ≥ 85 erbrachte in Bezug auf den Endpunkt bezogenen Schwangerschaftsausgang von präeklampsiebedingten Komplikationen eine anhaltend hohe Spezifität mit 81,25% in der ersten und 92,64% in der zweiten Schwangerschaft, die Sensitivität schwankte von der ersten Schwangerschaft mit 92,85% auf 33,33% in der zweiten Schwangerschaft. Die Höhe des durchschnittlichen sFlt-1/PlGF-Quotienten in der ersten untersuchten Schwangerschaft und Folgegravidität hing nach den vorliegenden Ergebnissen der Studie maßgeblich vom präeklampsiebedingten Schwangerschaftsausgang ab, wobei sich eine negative Korrelation zwischen Gestationsalter bei Entbindung und Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten für beide Schwangerschaften ergab. Die zusammengenommene Erhebung klassischer Präeklampsiezeichen wie Hypertonie, Proteinurie, Ödeme, Oberbauchschmerzen, übermäßige Gewichtszunahme, Laborveränderungen und Auffälligkeiten in der Doppleruntersuchung, brachte für schwere präeklampsiebedingte Komplikationen in der ersten Schwangerschaft eine Spezifität von 33,96% und eine Sensitivität von 80,95%, in der zweiten Schwangerschaft eine Spezifität von 25,76% bei einer Sensitivität von 100,00%.

4.2 Wiederauftreten von Präeklampsie und Komplikationen in Folgeschwangerschaften

Die vorliegende Studie untersuchte retrospektiv ein Kollektiv von Patientinnen, die sich mit Präeklampsiezeichen in zwei aufeinanderfolgenden Schwangerschaften in der Klinik vorstellten. Um den Schwangerschaftsausgang in einer Folgeschwangerschaft nach Präeklampsiezeichen in der ersten Schwangerschaft in den Kontext der bisherigen Literatur stellen zu können, müssen mehrere Punkte beachtet werden. Zum einen handelt es sich bei unserer Klinik um ein Perinatalzentrum Level I einer Universitätsklinik mit Spezialisierung für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. Das bedeutet, dass sich Frauen mit niedrigerem Risikoprofil oder schwächeren Zeichen einer Präeklampsie vor allem in späterem Gestationsalter eventuell gar nicht in unserer Klinik vorstellten und somit im untersuchten Kollektiv nicht die durchschnittlich zu erwartende Präeklampsiehäufigkeit nach vorangegangener Präeklampsie zu erwarten ist. Wie bereits in Kapitel 1.2.3 genannt, ist das Risiko unabhängig von den vorliegenden Symptomen beispielsweise bei chronischer Hypertonie um den Faktor 5 (22,6% der untersuchten Patientinnen), bei Übergewicht um den Faktor 2,8 (33,7% aller Patientinnen) und bei Diabetes um den Faktor 2,5 (4,8% aller Patientinnen) erhöht (29).

Weiterhin setzt die Überweisung in unsere Klinik, sofern die Präeklampsiezeichen nur sonographisch in Form von maternalen oder fetalen Flussauffälligkeiten oder einer Wachstumsverzögerung ausschließlich in der Ultraschalluntersuchung zu evaluieren sind, voraus, dass die Patientin vorher schon von entsprechend geschultem ärztlichen Personal untersucht worden sind: In Deutschland lassen aktuell rund 30% der Schwangeren ein Ersttrimesterscreening in 11 bis 14 Schwangerschaftswochen durchführen. Zur Häufigkeit der Inanspruchnahme des Zweittrimesterscreenings liegen keine genauen Daten vor, jedoch ist davon auszugehen, dass zumindest die zur Überweisung führenden Ergebnisse der ausschließlich durch ärztliches Personal angegebenen Untersuchungen (Perfusionsprofil der Aa. uterinae und A. umbilicalis im Zweittrimesterscreening) nicht unbedingt dem deutschen Durchschnitt entsprechen (95).

Für genauere repräsentative Angaben zum wiederholten Auftreten einer Präeklampsie und IUGR, beziehungsweise präeklampsiebedingter Schwangerschaftskomplikationen, wenn in einer vorangegangenen Schwangerschaft schon einmal Präeklampsiezeichen aufgetreten sind, müssten Patientinnen nach vorangegangener Präeklampsie in der Folgeschwangerschaft prospektiv ohne das Einschlusskriterium erneuter Präeklampsiezeichen untersucht werden, da Frauen ohne wiederholte Klinikvorstellung nicht in unserer Studie erfasst wurden.

Bei gegebenen anamnestischen Risikofaktoren und dem Wissen über den detaillierten Schwangerschaftsausgang der ersten Schwangerschaft, können die Schwangerschaftsausgänge trotzdem eingeordnet und verglichen werden:

Unter den untersuchten Patientinnen, bei denen die Häufigkeit präeklampsieassoziierter Schwangerschaftskomplikationen in der ersten Schwangerschaft bei 56% und das Auftreten einer Präeklampsie bei 29,8% lag, sanken präeklampsieassoziierte Komplikationen auf 32,1% und die Präeklampsiehäufigkeit auf 21,4%, was einer absoluten Reduktion von 43%, beziehungsweise 28% entspricht. Von den n=47 Frauen, die während der ersten Schwangerschaft präeklampsiebedingte Schwangerschaftskomplikationen entwickelten, entwickelten 32,1% diese Komplikationen erneut, das durchschnittliche Gestationsalter bei Entbindung lag in dieser Gruppe im Vergleich zum restlichen untersuchten Kollektiv mit 32+6 Schwangerschaftswochen in der ersten Schwangerschaft und 33+0 Schwangerschaftswochen in der zweiten Schwangerschaft am niedrigsten. Die Rate an Neugeborenen mit Wachstumsrestriktion ist im Studienkollektiv gesunken, in der ersten Schwangerschaft lagen 15,5% der Kinder mit ihrem Geburtsgewicht ≤ 3 . Perzentil und 36,9% ≤ 10 . Perzentil, in der Folgeschwangerschaft waren es nur 9,5% und 23,8%, im Vergleich zur ersten Schwangerschaft mussten auch nur noch 21,4% versus 35,7% auf die neonatologische Station aufgenommen werden.

Für einen Vergleich der Häufigkeit einer plazentaren Dyfunktion berichten Hernández-Díaz et al. in Ihrer Untersuchung mit n=763,8795 Frauen aus dem schwedischen Geburtenregister von einem Wiederauftreten von 15% in der ersten Folgeschwangerschaft nach Präeklampsie, Frauen nach zweifacher Schwangerschaft entwickelten zu 32% auch in der dritten Schwangerschaft eine Präeklampsie, wobei die Häufigkeit der Präeklampsie auch vom früheren Gestationsalter des Auftretens abhing (81). Bhattacharya et al. fassen zusammen, dass Frauen nach einer Frühgeburt in 25-32 Schwangerschaftswochen ein 2,3-fach erhöhtes Risiko für eine erneute Präeklampsie haben, wobei Frauen mit Geburt zwischen 33 und 36 Schwangerschaftswochen nur ein 1,6-fach erhöhtes Risiko tragen, insgesamt wird in dieser Untersuchung eine Wiederholungsrate von 14% errechnet (96). Die frühe, zumeist aufgrund der Erkrankung bedingte iatrogene Entbindung vor 34 Schwangerschaftswochen in der Gruppe mit wiederholter Präeklampsie zeigt den Parameter des Zeitpunkts des Auftretens einer Präeklampsie für die erneute Erkrankung auch für unsere Untersuchung (Entbindung der Frauen, die in der ersten Schwangerschaft präeklampsiebedingte Komplikationen entwickelten und keine Komplikationen in der Folgeschwangerschaft: 35+6 versus 38+6 Schwangerschaftswochen). In der Analyse von van Rijn et al. über das wiederholte Auftreten einer frühen Präeklampsie < 34 Schwangerschaftswochen an n=120 Frauen wird bei einer Wiederholungsrate von 25% angegeben, dass das Vorhandensein einer chronischen

Hypertonie zu einem gesteigerten Risiko für eine Präeklampsie (Hazard Ratio 2,1) führte, wohingegen ein vorangegangenes HELLP-Syndrom, eine Thrombophilie oder eine Wachstumsrestriktion interessanterweise keine Prädiktoren für erneute präeklampsiebedingte Komplikationen waren (97). Nicht nur Bhattacharya et al., sondern auch Skjaerven et al. beschreiben, dass das Intervall zwischen zwei Schwangerschaften einen Einfluss auf die Rezidivwahrscheinlichkeit einer Präeklampsie und deren Komplikationen hat (96,98). Anhand der Daten von 1,8 Millionen Geburten des norwegischen Geburtenregisters zeigten u.a. Skjaerven et al., dass das Risiko einer erneuten Präeklampsie stetig mit dem Abstand zwischen zwei Schwangerschaften stieg, nach 10 Jahren lag das Risiko der Mehrgebärenden wieder beinahe auf dem Niveau von Nullipara, auch nach statistischer Korrektur für das ebenfalls steigende maternale Alter (98,99). In der vorliegenden Studie wurde ein Zeitraum von 8 Jahren mit kleinerer Fallzahl untersucht, so dass keine Aussagen zur Präeklampsiehäufigkeit mit größeren Intervallen zwischen zwei Schwangerschaften getroffen werden können, weiterhin lag das durchschnittliche Intervall bei Frauen mit und ohne präeklampsiebedingte Komplikationen mit 2 Jahren und 9 Monaten vs. 2 Jahren und 7 Monaten nahe beieinander. Die auch von Melamed et al. beschriebene unterschiedliche Verteilung von Risikofaktoren für das erneute Auftreten einer Präeklampsie, spiegelt sich auch in unserem Patientinnenkollektiv wieder: Frauen mit präeklampsiebedingten Komplikationen und/oder Präeklampsie/IUGR (Tabelle 12) in der ersten und zweiten untersuchten Schwangerschaft hatten nicht nur zu 29,4% bereits eine Präeklampsie in einer vorangegangenen Schwangerschaft, sondern wiesen zu 47% mindestens einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung einer Präeklampsie auf. Frauen ohne Präeklampsie oder deren Komplikationen wiesen nur zu 25,9% zwei oder mehr Risikofaktoren auf (100).

Neben dem Intervall zwischen den Schwangerschaften ist ein möglicher weiterer Einflussfaktor für das Wiederauftreten einer Präeklampsie und deren Komplikationen der Einfluss des Kindsvaters, beziehungsweise der Wechsel des Kindsvaters (88,98,101–103). Anhand der zur Verfügung stehenden retrospektiven Daten unserer Studie konnten wir keine Angaben zu einem Wechsel des Kindsvaters machen, da eine Information dazu nur für wenige Patientinnen dokumentiert war. Obwohl ein paternaler Einfluss und die Familienanamnese des Kindsvaters unumstritten eine Rolle für das Auftreten einer Präeklampsie spielen, weisen Literaturquellen aber auch darauf hin, dass ein Partnerwechsel häufig auch mit einem besonders langen Intervall zwischen zwei Schwangerschaften, kürzerer vorhergehender sexueller Beziehung des Paares und Konzeption durch künstliche Befruchtung interferiert (102–104). In ihrer Untersuchung an einem norwegischen Geburtenregister von 2002 zeigen Skjaerven et al., dass etwa 6% der Patientinnen den Partner wechselten; bei einem unterschiedlichen Abstand von 3,6 (zweimal der gleiche

Partner) versus 7,5 Jahren (unterschiedlicher Partner) nivellierte sich der Effekt des Partnerwechsels und wurde ausschließlich dem unterschiedlichen Intervall zwischen zwei Schwangerschaften zugesprochen (98).

Letztendlich sind bei der Bedeutung des Kindsvaters am ehesten ein immunologischer Einfluss (Folgeschwangerschaft entsteht aus bereits „bekannten Genen“, längere Präsentation von Antigenen über Jahre bei langer Beziehung) auf der einen Seite sowie der Einfluss der paternalen Prädisposition und Familienanamnese für eine plazentare Dysfunktion auf der anderen Seite entscheidend. Dies erklärt auch, warum, wie durch Wikström et al. 2012 in einer Analyse auf Datenbasis von n=446.459 eines schwedischen Geburtenregisters aufgezeigt, ein Partnerwechsel bei Frauen mit früher Präeklampsie oder SGA (engl. Small for Gestational Age; geschätztes fetales- oder Geburtsgewicht <10. Perzentile (4)) zu einem protektiven Effekt für die Erkrankung führt (OR 0,24 und OR 0,75), wohingegen ein Partnerwechsel bei gesunden ersten Schwangerschaften zu einem höheren SGA-Risiko führt (105). Li et al., die ein kalifornisches Geburtenregister mit n=140.147 Patientinnen untersuchten, zeigten eine 30-prozentige Reduktion der Präeklampsiewahrscheinlichkeit bei Partnerwechsel nach Präeklampsie und einen 30-prozentigen Anstieg der Präeklampsiewahrscheinlichkeit bei Partnerwechsel nach Schwangerschaft ohne Präeklampsie (103).

Letztendlich kann der Einfluss des Partners bei der vorliegenden longitudinalen Untersuchung nicht beurteilt werden, wobei die Grundlage des väterlichen Einflusses auch durch Untersuchung an Geburtenregistern mit über einer halben Million Patientinnen offensichtlich bisher in der Literatur nicht abschließend geklärt wurde.

4.3 Schwangerschaftsausgänge im longitudinalen Verlauf

Die Häufigkeiten von präeklampsiebedingten Komplikationen wurden bereits in Kapitel 4.2 diskutiert. Da es sich beim untersuchten Studienkollektiv um eine, anhand von vorliegenden Symptomen, Klinikvorstellung und a-priori-bestehenden Risikofaktoren in unserer Klinik, Hochrisikogruppe handelt, fragt sich, inwieweit der Schwangerschaftsverlauf durch die Charakteristika der Patientinnen selbst oder durch die Einschätzung des ärztlichen Personals, die Einschätzung der Patientinnen selbst und die dadurch entstandene Behandlung beeinflusst wurde. Insgesamt stieg das durchschnittliche kindliche Geburtsgewicht bei sinkender IUGR- und Präeklampsierate von durchschnittlich 2625g auf 2865g (+9%), was einer Steigerung vom durchschnittlich 31. auf das 39. Perzentil entspricht. Dies liegt etwas über dem in der Literatur

beschriebenen Bereich für Gesunde, wobei die Abnahme der SGA- und Präeklampsiehäufigkeit beachtet werden muss (106). Patientinnen, die weder in der ersten- noch in der zweiten Schwangerschaft eine Präeklampsie oder präeklampsiebedingte Komplikationen entwickelten, zeigten mit 3393g (52. Perzentil) in 38+4 SSW in der ersten und 3362g (45. Perzentil) in 39+1 SSW in der folgenden Schwangerschaft keine wesentliche Zunahme des kindlichen Geburtsgewichts; eine minimale relative Gewichtszunahme zeigten die n=17 Kinder von Müttern, die wiederholt präeklampsiebedingte Komplikationen entwickelten (1779g und 18. Perzentil versus 1664g und 20. Perzentil). Das bedeutet, dass die Gruppe der Frauen mit schweren Komplikationen in der ersten Schwangerschaft einen ähnlichen Schwangerschaftsausgang in der zweiten Schwangerschaft erlebten. Gleichzeitig weist diese Gruppe auch eine niedrige Rate an ASS-Prophylaxe in der ersten und zweiten Schwangerschaft auf. Mit 17,6% ASS-Einnahme in der ersten und 29,4% in der Folgeschwangerschaft trotz indizierender Anamnese (40% und 56,7% ASS-Einnahme bei Frauen, die in der ersten Schwangerschaft präeklampsiebedingte Komplikationen entwickelten, nicht jedoch in der zweiten Schwangerschaft aufwiesen) ist nicht klar, ob die Schwangerschaftsvorsorge unzureichend war oder kein Aspirin durch ärztliches Personal verschrieben wurde oder die Patientinnen selbst die Empfehlungen nicht befolgten. Die höhere Rate an ASS-Einnahme in der Gruppe mit normalem Schwangerschaftsausgang nach vorangegangenen präeklampsiebedingten Komplikationen lässt sich gut mit der in der ASPRE-Studie angegebenen Reduktion der Präeklampsiewahrscheinlichkeit mit Senkung der Frühgeburtenrate vor 37+0 SSW von bis zu 63% vereinbaren (50,56). Das Ergebnis, dass alle Frauen in der vorliegenden mit vorangegangener Präeklampsie und ASS-Einnahme ein Ersttrimesterscreening und eine Zweittrimester-Feindiagnostik durchführen ließen, unterstreicht die Sensibilisierung von spezialisiertem Personal (in Deutschland und Berliner Raum in der Regel ÄrztInnen mit mindestens DEGUM II-Ultraschallzertifizierung und Subspezialisierung für Perinatalogie) und deutet gleichzeitig darauf hin, dass die Beratung in Frauenarztpraxen entsprechend der Mutterschaftsrichtlinien nicht unbedingt ausreichend ist (49). Innerhalb des Untersuchungszeitraums von 2011 von 2019 änderte sich gleichfalls die Leitlinie für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, so dass niedergelassene Gynäkologinnen eventuell noch kein ausreichendes Wissen über den Effekt einer ASS-Prophylaxe hatten und hier erst nach der Publikation der ASPRE-Studie 2017 ein Wandel in der Verschreibungspraxis eintrat (3,5,50).

4.4 Prädiktion zur Vorhersage einer Präeklampsie, IUGR oder schweren präeklampsiebedingten Komplikationen

Ziel der Klinikvorstellung bei Zeichen für präeklampsieassoziierte Schwangerschaftskomplikationen ist einerseits die Triage zwischen den Patientinnen, die mit niedrigem Risiko für das Eintreten der Komplikationen wieder in die ambulante Versorgung entlassen werden können, andererseits das Erkennen von Patientinnen, die einer Behandlung bedürfen und gegebenenfalls zeitnah entbunden werden müssen.

Mittels einfacher Beachtung anamnestischer Faktoren können bereits im ersten Trimester etwa 50% aller symptomfreien Frauen, die später eine frühe Präeklampsie vor 34 Schwangerschaftswochen entwickeln, erfasst werden. Die Hinzunahme von dopplersonografischen Parametern, mittlerem arteriellen Blutdruck, Faktoren wie PAPP-A und PlGF kann letztlich, so auch nach Algorithmus der Fetal Medicine Foundation, zu einer Detektionsrate von bis zu 93% führen (51,107–109).

Die vorliegende retrospektive Studie erhob Zeichen einer Präeklampsie und potenzieller präeklampsiebedingter Komplikationen bei Frauen, die bereits Symptome der Erkrankung in zwei aufeinanderfolgenden Schwangerschaften aufwiesen, was zu einer Vorstellung in durchschnittlich $33+5\pm 5$ Schwangerschaftswochen ($33+4\pm 4$ in der Folgeschwangerschaft) führte. Angaben zum prädiktiven Wert klassischerweise alterierter klinischer Zeichen und Laborparameter wurden von Dröge und Verloren im Kapitel Prädiktion der Präeklampsie in „Präeklampsie, Diagnostik und Klinisches Management“ zusammengefasst (110). Hier wird beispielsweise die prospektive Untersuchung des fullPIERS-Modell genannt, das bei bestehenden Symptomen schwere Komplikationen innerhalb von 24 Stunden vorhersagt. Zeichen wie Dyspnoe, ein thorakales Engegefühl, die O₂-Sättigung, die Thrombozytenzahl, Kreatinin- und Transaminasenveränderungen waren in der Lage, präeklampsiebedingte Komplikationen mit einer Sensitivität von 75,5%, einer Spezifität von 86,9%, PPV von 23,6% und NPV von 98,5% vorherzusagen (92). Vergleichbar mit der vorliegenden Studie sind am ehesten die Daten der Untersuchung von Rana et al., die das Auftreten von präeklampsiebedingten Komplikationen innerhalb von 2 Wochen untersuchten (59). Hypertonie und das Vorliegen einer Proteinurie zeigten sich hier mit einer AUC von 84% als schwächste, aber signifikante Prädiktoren; die Hinzunahme der Harnsäuremessung führte zu einer Verbesserung der AUC auf 86%; die in der vorliegenden Studie auch gemessene Thrombozytenzahl und Transaminasenveränderungen erwiesen sich jedoch nicht als signifikante Prädiktoren für einen negativen

Schwangerschaftsausgang (59). Für die erste untersuchte Schwangerschaft der vorliegenden Patientinnenkohorte war die Wertung der „klassischen Parameter“ Hypertonie und Proteinurie mit einem PPV von 40,9% für die Entwicklung von präeklampsiebedingten Komplikationen und einem NPV von 77,42% (Sensitivität 39,13%, Spezifität 78,69%) sowie auch in der Folgeschwangerschaft mit einem niedrigeren PPV von 15,38% und einem NPV von 81,69% (Sensitivität 13,33%, Spezifität 84,06%) vergleichbar zu Angaben in der Literatur (111). Die optimale Vorhersage für das Auftreten präeklampsiebedingter Komplikationen wurde durch Hinzunahme aller evaluierten Prädiktoren durch Dröge et al. erreicht, mit einem PPV von 75%, einem NPV von 90,2%, einer Sensitivität von 87,3% und einer Spezifität von 80% (71). Die Betrachtung aller auffälligen Parameter konnte im vorliegenden Kollektiv bei kleinerer Fallzahl (n=84 versus n=1117 in Dröge et al.) einen PPV von 32,69% mit einer Spezifität von 33,96% erbringen, bei einem NPV von 81,81% und einer Sensitivität von 80,95%. Die Folgeschwangerschaft zeigte mit 23,44% einen niedrigeren PPV und eine niedrigere Spezifität von 25,76%, bei jedoch 100-prozentigem NPV und 100-prozentiger Sensitivität. Für die Aussagekraft der klassischen Zeichen der Präeklampsie könnte dies daran liegen, dass alle untersuchten Frauen ein hohes Risikoprofil mit differentialdiagnostisch präeklampsieähnlichen Symptomen sowie hoher Anzahl an Vorerkrankungen aufwiesen. Laborparameter, wie erhöhte Transaminasen und erniedrigte Thrombozytenzahl wurden in der vorliegenden Studie nicht bei allen Frauen erhoben und sind, wie auch schon in der Publikation von Rana et al. beschrieben, nicht unbedingt sensitiv (nur wenige Frauen mit präeklampsiebedingten Komplikationen entwickeln Laborauffälligkeiten im Rahmen eines HELLP-Syndroms) (59). Vorangehende Untersuchungen, die klinische und laborparametrische Marker zur Prädiktion von präeklampsiebedingten Komplikationen im Sinne eines Multimarker-Modells kombinieren, empfehlen zur optimalen Vorhersage des Schwangerschaftsausgangs die Hinzunahme des sFlt-1/PlGF-Quotienten. Dieser zeigte in der vorliegenden Untersuchung (siehe Kapitel 4.5. und Tabelle 8a und b), in der ersten untersuchten Schwangerschaft isoliert betrachtet, ein deutlich besseres Resultat als Prädiktor für einen negativen Schwangerschaftsausgang, in der zweiten Schwangerschaft aber allenfalls ähnliche Resultate im Vergleich zur kombinierten Messung aller klassischer Prädiktoren für einen negativen Schwangerschaftsausgang (69,70,89–91).

4.5 sFlt-1/PIGF-Quotient als Prädiktor für präeklampsiebedingte Komplikationen in Folgeschwangerschaften

Der sFlt-1/PIGF-Quotient ist ein mittlerweile etablierter klinischer Marker zur Diagnose und Prognose der Präeklampsie und präeklampsiebedingter maternaler und fetaler Komplikationen (59,63–65,71). In unserer Klinik wird der sFlt-1/PIGF-Quotient zu klinischen Zwecken seit 2010 automatisiert im Routinelabor gemessen, wobei im Jahr 2010 noch n=28 Messungen, 2013 n=130 Messungen, 2014 n=248 Messungen, seit 2015 über 500 Messungen jährlich und 2017 über 800 Messungen jährlich erfolgten. Die Leitlinien empfehlen die Messung des sFlt-1/PIGF-Quotienten seit 2019 und greifen den diagnostischen Cut-off-Wert von 85 für das Vorliegen einer Präeklampsie auf. Seit Oktober 2019 ist die Messung des sFlt-1/PIGF-Quotienten bei Präeklampsiezeichen auch Kassenleistung, so dass die Inanspruchnahme auch durch Niedergelassene erfolgen kann (3,112). Daten zur Kurzzeit-Vorhersage präeklampsiebedingter Komplikationen lieferten vor allem Zeisler et al. 2016 mit der PROGNOSIS-Studie (63), Stepan et al. fassten 2015 Implikationen des sFlt-1/PIGF-Quotienten für die klinische Praxis zusammen (72). Dies soll verdeutlichen, dass das Wissen und die Inbezugnahme der Aussagekraft des sFlt-1/PIGF-Quotienten sich im Studienzeitraum zwischen 2011 und 2019 potenziell verändert hat und Einfluss auf das ärztliche Handeln im longitudinalen Studienkollektiv gehabt haben könnte.

In der ersten untersuchten Schwangerschaft lag der sFlt-1/PIGF-Quotient bei Frauen mit präeklampsiebedingten Komplikationen innerhalb von 10 Tagen im Mittel bei 299, Frauen mit Präeklampsie, IUGR oder präeklampsiebedingten Komplikationen wiesen einen sFlt-1/PIGF-Quotient von 223 (Entbindung durchschnittlich innerhalb von 14 Tagen) auf, wohingegen Frauen ohne negativen Schwangerschaftsausgang einen sFlt-1/PIGF-Quotienten von 14 mit Entbindung innerhalb von 28 Tagen zeigten. Damit wird für die Betrachtung des sFlt-1/PIGF-Quotienten mit Cut-off-Wert von 85 als Prädiktor für einen negativen Schwangerschaftsausgang ein PPV von 68,42%, ein hoher NPV von 96,23% mit Sensitivität von 92,85% und Spezifität von 81,25% erreicht. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit Literaturangaben (59,63,71). In der zweiten untersuchten Schwangerschaft des Kollektivs zeigen sich jedoch deutliche Abweichungen des prädiktiven Wertes für präeklampsiebedingte Komplikationen, besonders in Hinblick auf die Sensitivität mit nur noch 33,33% (29,6% für die Diagnose AO/Präeklampsie/IUGR). Bei weiterhin hoher Spezifität von 92,64% (96,43% unter Hinzunahme für AO/Präeklampsie/IUGR) und einem NPV von 86,30% (73,79% unter Hinzunahme für AO/Präeklampsie/IUGR), stellt sich die Frage nach einer Erklärung für die hohe Rate an Falsch-Negativen Fällen in Bezug auf den sFlt-1/PIGF-

Quotient. Bei genauerer Analyse der Patientinnendaten zeigen sich insgesamt n=10 Patientinnen, deren Schwangerschaftsausgang als präeklampsiebedingt-kompliziert deklariert wurde, ein sFlt-1/PIGF-Quotient von <85 : Im Gegensatz zu den „richtig-Positiven“, also den Patientinnen mit sFlt-1/PIGF-Quotienten ≥ 85 lagen das Gestationsalter bei Vorstellung mit Symptomen bei 30 versus 27 Schwangerschaftswochen, das Gestationsalter bei Entbindung bei 32 versus 29 Schwangerschaftswochen und das kindliche Geburtsgewicht bei 1593g versus 1126g. Dies verdeutlicht, dass die „falsch-negativen“ Patientinnen einen besseren Schwangerschaftsausgang aufwiesen als die „richtig-positiven“. In der Gruppe der „falsch-Negativen“ zeigte sich weiterhin eine Patientin mit der geburtshilflichen Diagnose eines HELLP-Syndroms, vorstellig in 38 Schwangerschaftswochen mit einem sFlt-1/PIGF-Quotienten von 6. Nach genauerer Analyse der Arztbriefe postpartal wurde der Patientin eine medikamenteninduzierte Hepatitis in Zusammenhang mit Hyperemesis zugewiesen, so dass sich die Pathogenese als nicht-plazentar bedingt erklärt. Eine weitere nach sFlt-1/PIGF-gewertete „falsch-negative“ Patientin mit vorzeitiger Plazentalösung wies in der Anamnese bereits eine vorzeitige Plazentalösung in einer vorangehenden Schwangerschaft auf und hatte bereits mehrere Beinvenenthrombosen, so dass am ehesten von einer schweren Gerinnungsstörung und nicht zwangsläufig von einer primär-präeklampsieassoziierten Pathologie auszugehen ist. Von den n=19 nach sFlt-1/PIGF-Cut-off Wert von 85 „falsch-negativen“ Patientinnen, die entweder präeklampsiebedingte Komplikationen oder die Diagnose Präeklampsie oder IUGR aufwiesen, hatten n=12 Frauen keine schweren präeklampsiebedingten Komplikationen; die Differenz zwischen Blutentnahme und Messung des sFlt-1/PIGF-Quotienten und notwendiger Entbindung lag bei 21 Tagen (n=8 „richtig-Positive“: Zeit bis zur Entbindung nur 11 Tage). Ein größerer Abstand zwischen Messung des sFlt-1/PIGF-Quotienten und Entbindung bei Komplikationen könnte also auch zur schlechteren Sensitivität des Quotienten geführt haben. Das unterschiedliche Gestationsalter von 35 Schwangerschaftswochen unter den „falsch-Negativen“ versus 33 Schwangerschaftswochen unter den „richtig-Positiven“ zeigt weiterhin eine Kontinuität zwischen Schwere der Erkrankung und Höhe des sFlt-1/PIGF-Quotienten an, der sich letztlich auch in der inversen Korrelation zwischen Schwangerschaftsalter bei Geburt und Höhe des sFlt-1/PIGF-Quotienten bei Beginn von Präeklampsiesymptomen von $\rho = -0,64$ (95% KI -0,43—0,79) in der ersten und $\rho = -0,32$ (95% KI -0,12—0,50) in der zweiten Schwangerschaft widerspiegelt.

Für die Einschätzung der Relevanz des sFlt-1/PIGF-Quotienten im untersuchten Kollektiv stellt sich also, wie in vergangenen Publikationen beschrieben, der klare Zusammenhang zwischen Höhe des sFlt-1/PIGF-Spiegels und präeklampsiebedingten Schwangerschaftskomplikationen. Abbildung 15 verdeutlicht dies mit dem Zusammenhang zwischen späterem Gestationsalter bei

Entbindung und niedrigerem sFlt-1/PIGF-Quotienten für beide untersuchten Schwangerschaften der Patientinnen. Gleichzeitig werden Komplikationen, die in ihrer Symptomatik der Präeklampsie ähneln, aber keine primär-plazentare Ursache haben, nicht vom sFlt-1/PIGF-Quotient vorhergesagt. Für das untersuchte Hochrisikokollektiv mit großer Anzahl an Vorerkrankungen sowie Risikofaktoren und Symptomen bei Vorstellung in der Klinik bedeutet dies, dass die weitere differentialdiagnostische Abklärung in den Vordergrund des ärztlichen Handelns gestellt werden sollte.

Vermeintliche Schwangerschaftskomplikationen, die durch nicht-primär plazentar bedingte Erkrankungen ausgelöst werden (wie im Beispiel der Patientin mit medikamenteninduzierter Hepatitis oder Thrombophilie) aber eine ähnliche Klinik zeigen, implizieren andere Behandlungsansätze, so dass in einigen Fällen gegebenenfalls auch auf eine iatrogene Frühgeburt (wie bei schwerer Präeklampsie nötig) verzichtet werden kann. Verlohren und Dröge diskutieren hierzu in ihrem Review zur Differentialdiagnose der Präeklampsie, dass Frauen mit plazentarbedingten Präeklampsiesymptomen einen schlechteren Schwangerschaftsausgang haben und weisen beispielsweise auf den möglichen besseren Schwangerschaftsausgang bei chronischen Nierenerkrankungen hin (89). Dies verdeutlicht dass geburtshilfliche Konsequenzen, wie die Entscheidung zur Entbindung, insbesondere bei Frauen mit Präeklampsiezeichen aber unauffälligem sFlt-1/PIGF-Quotienten, nicht voreilig getroffen werden sollte und frühzeitig eine interdisziplinäre Betreuung mit internistischem Konsil zur differentialdiagnostischen Abklärung veranlasst werden sollte.

Eine Fragestellung, die bisher in der Literatur nicht beantwortet wurde, ist weiterhin die Frage nach erhöhtem sFlt-1/PIGF-Quotienten in der ersten Schwangerschaft und dann kompliziert verlaufendem Schwangerschaftsausgang in der Folgeschwangerschaft. Von den 19 Patientinnen mit sFlt-1/PIGF-Quotient ≥ 85 in der ersten Schwangerschaft (13/19 mit und 6/19 ohne präeklampsiebedingte Schwangerschaftskomplikationen), entwickelten 5/19 (26,3%) in der zweiten Schwangerschaft präeklampsiebedingte Schwangerschaftskomplikationen (nur 1/5 Patientin mit sFlt-1/PIGF-Quotient ≥ 85). Von den 27 Patientinnen mit sFlt-1/PIGF-Quotient < 85 in der ersten Schwangerschaft (1/27 mit präeklampsiebedingten Schwangerschaftskomplikationen) zeigten 3/27 (11,1%) Patientinnen präeklampsiebedingte Schwangerschaftskomplikationen in der zweiten Schwangerschaft (nur 1/3 mit sFlt-1/PIGF-Quotient ≥ 85 bei Symptombeginn).

Allein aufgrund der kleinen Fallzahlen können also keine Aussagen darüber getätigt werden, ob die Höhe des sFlt-1/PIGF-Quotienten in einer ersten Schwangerschaft bereits Auskunft über den

Verlauf einer Folgeschwangerschaft geben könnte. Die uneindeutig beschriebenen Ergebnisse lassen auch keinen Trend erahnen. Weiterhin würde die Verwendung der Höhe des sFlt1/PlGF-Quotienten in der ersten Schwangerschaft in Hinblick auf eine zweite Schwangerschaft auch der Logik der Pathophysiologie der Präeklampsie widersprechen, bei der das plazentar überexprimierte sFlt-1 Endothelschäden und letztlich Symptome verursacht, die den Schwangerschaftsausgang der aktuellen Schwangerschaft bestimmen (31,59). Eine Korrelation zwischen der Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten in der ersten Schwangerschaft und präeklampsiebedingten Komplikationen in einer zweiten Schwangerschaft wäre in einer Untersuchung mit großer Fallzahl jedoch in Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Schwere und Gestationsalter bei der Erkrankung und häufigerem Wiederauftreten in einer Folgeschwangerschaft zu erwarten (88).

4.6 Limitationen

Die Daten von Patientinnen mit Folgeschwangerschaften und Präeklampsiezeichen wurden in einer großen Level I Geburtsklinik mit insgesamt 5000 Geburten jährlich und Spezialsprechstunde für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen über einen Zeitraum von 8 Jahren durchgeführt, trotzdem konnten letztlich nur Schwangerschaftsverläufe von 84 Patientinnen ausgewertet werden.

Für eine klarere Aussage über das Wiederauftreten einer Präeklampsie und dem entsprechenden Schwangerschaftsausgang müssten alle Erst- und Folgeschwangerschaftsverläufe von Frauen innerhalb eines großen Kollektivs, aber innerhalb eines relativen kurzen Zeitraums untersucht werden. Ungeachtet der unvermeidbaren Änderung von ärztlichem und pflegerischem Handeln entsprechend gültigen Leitlinien und wissenschaftlichen Standards über einen längeren Zeitraum, gelingen solche groß angelegten Untersuchungen allenfalls mittels Geburtenregister, wie unter anderem in den Analysen von Hernández-Díaz et al. und Sjkaerven et al. (81,98).

Wünschenswert wären hier größer angelegte prospektive longitudinale Studien mit entsprechender Fallzahl, damit auch Einflussfaktoren wie zum einen der potenzielle Partnerwechsel und die ASS-Gabe sowie Indikation untersucht werden könnten.

Eine vollständige Erhebung klinischer Daten mit festgelegten Intervallen, besonders für Doppleruntersuchungen und Laborparameter, die in der vorliegenden Studie teilweise lückenhaft vorlag, wäre für ein prospektives Studiendesign ebenfalls anzustreben. Insbesondere teilweise fehlende Daten zum sFlt-1/PlGF-Quotienten und das Unwissen über die Durchführung des

Ersttrimesterscreenings in der ersten Schwangerschaft sowie der gegebenenfalls daraus resultierenden ASS-Indikation schränkt die Vergleichbarkeit von Erst- und Folgeschwangerschaft in der vorliegenden Untersuchung ein.

Für die Untersuchung der Wertigkeit des sFlt-1/PIGF-Quotienten kann in der vorliegenden Studie bemängelt werden, dass sich Frauen mit und ohne präeklampsiebedingte Schwangerschaftskomplikationen nicht im gleichen Gestationsalter vorstellten und sich der sFlt-1/PIGF-Quotient physiologischerweise mit steigendem Gestationsalter auch bei Gesunden ändert (64). Klinische Implikationen bieten Unterschiede im Gestationsalter bei Vorstellung mit Symptomen insofern, als dass die verbleibende Zeit bis zur notwendigen Entbindung bei hohem sFlt-1/PIGF-Quotienten immer verkürzt ist, Cut-off-Werte des sFlt-1/PIGF-Quotienten jedoch nach Gestationsalter angepasst werden, wobei es keine Normwerte für an Präeklampsie oder IUGR-erkrankte Frauen gibt (66). Wie auch schon in der Publikation unserer Arbeitsgruppe durch Dröge et al. diskutiert, ist die praktische Anwendung der Höhe des sFlt-1/PIGF-Quotienten daher sinnvoller, wenn die verbleibende Zeit bis zur dann notwendigen und meist iatrogenen Entbindung betrachtet wird (71).

Letztendlich erklären die Limitation der vorliegenden Studie, warum bisher keine vergleichende Literatur zur Verfügung steht, die die Wertigkeit des sFlt-1/PIGF-Quotienten in Folgeschwangerschaften erklärt: Die prospektive Erhebung erfordert eine ausreichende Fallzahl, die konsequente Erhebung anamnestischer, klinischer, laborparametrischer und dopplersonographischer Parameter sowie nach Studienprotokoll festgelegte ärztliche Handlungsimplicationen.

4.7 Schlussfolgerung

Für die retrospektive, longitudinale Untersuchung des Studienkollektivs mit und ohne Präeklampsie stellten wir initial Hypothesen zum Wiederauftreten von Präeklampsie und präeklampsiebedingter Komplikationen sowie zur Aussagekraft klinischer, dopplersonographischer und laborparameterischer Prädiktoren inklusive des sFlt-1/PIGF-Quotienten für eine aktuelle und die darauffolgende Schwangerschaft auf.

Die erste Haupthypothese besagte, dass die Frauen des untersuchten Kollektivs in der Folgeschwangerschaft seltener eine Präeklampsie und präeklampsiebedingte Komplikationen entwickeln. Mit einer Senkung der Präeklampsieprävalenz von 29,8% auf 21,4% und einer

Senkung der Häufigkeit präeklampsiebedingter Komplikationen von 27,4% auf 17,9% ist diese Hypothese bestätigt.

Die zweite Hypothese der vorliegenden Untersuchung war, dass der prognostische Wert von klinischen, laborparametrischen und sonographischen Zeichen für den Schwangerschaftsausgang mit präeklampsiebedingten Komplikationen in der ersten untersuchten Schwangerschaft und in der Folgeschwangerschaft gleich ist.

Während die Aussagekraft der klassischen klinischen, laborparametrischen, aber auch der sonographischen Zeichen für die Vorhersage präeklampsiebedingter Komplikationen ein ähnliches Niveau erreichte, ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse für den sFlt-1/PlGF-Quotienten: Hier konnte gezeigt werden, dass der sFlt-1/PlGF-Quotient in der entsprechenden ersten untersuchten Schwangerschaft eine hohe Sensitivität und Spezifität für präeklampsiebedingte Komplikationen zeigt, für die darauffolgende Schwangerschaft zeigte sich weiter eine hohe Spezifität, jedoch eine deutlich erniedrigte Sensitivität.

Da dieses Ergebnis von den Resultaten anderer Studien abweicht und die Pathophysiologie des alterierten sFlt-1/PlGF-Quotienten bei Präeklampsie in einer zweiten Schwangerschaft unwahrscheinlich vom Mechanismus in einer vorangegangenen Schwangerschaft abweichen wird, könnten Störfaktoren, wie eine fälschliche Zuschreibung der Erkrankung von ärztlichem Personal oder der Patientin selbst, eine unzureichende Differenzialdiagnostik für eine andere, nicht primär-plazentar bedingte Symptomatik oder auch ein größerer Abstand zwischen der sFlt-1/PlGF-Messung und präeklampsiebedingter Schwangerschaftskomplikation als Erklärung genannt werden.

Die anhaltend hohe Spezifität des sFlt-1/PlGF-Quotienten in der ersten und zweiten untersuchten Schwangerschaft deutet darauf hin, dass die Aussagekraft des Grenzwertes des sFlt-1/PlGF-Quotienten von 85 sich auch in Folgeschwangerschaften eignet, um plazentar-bedingt drohende Schwangerschaftskomplikationen bei Gesunden und unauffälligem sFlt-1/PlGF-Quotienten auszuschließen. Gerade für die Betreuung von Frauen mit Hochrisikoprofil, wie in der vorliegenden Studie, sollten behandelnde Ärztinnen und Ärzte den sFlt-1/PlGF-Quotienten als differentialdiagnostischen Parameter zur Hilfe ziehen: Ein negatives Ergebnis bei anhaltenden Symptomen und möglichem-ursächlich nicht-plazentar bedingtem Schwangerschaftsausgang, sollte dringend zur interdisziplinären Vorstellung führen und gegebenenfalls die Entscheidung zu einer iatrogenen Entbindung (wie bei Präeklampsie erfolgt) in Frage stellen. Ein auffälliger sFlt-1/PlGF-Quotient zeigt einen plazentar-bedingten Ursprung der Symptome an, der zumindest eine enge geburtshilfliche Überwachung erfordert. Über einen Zusammenhang zwischen sFlt-1/PlGF-Quotient in der ersten Schwangerschaft und dem Ausgang der Folgeschwangerschaft kann in

dieser Untersuchung keine Aussage gemacht werden. Der durchschnittliche sFlt-1/PIGF-Quotient der Patientinnengruppen in der ersten- und der Folgeschwangerschaft zeigte eine kongruente Höhe zur aktuellen-, nicht aber zur Folgeschwangerschaft. Letztendlich muss ein individueller sFlt-1/PIGF-Spiegel bei Frauen und dessen Abhängigkeit vom Ausgang weiterer Schwangerschaften prospektiv außerhalb der Schwangerschaft und in festgelegtem Gestationsalter in der Schwangerschaft mit größerer Fallzahl untersucht werden.

4.8 Ausblick in die Zukunft

Die retrospektive Analyse der longitudinal untersuchten Kohorte von Patientinnen mit Präeklampsiezeichen gab nicht nur Auskunft über den prognostischen Wert klinischer und laborparametrisch erfassbarer Prädiktoren für den Ausgang der Schwangerschaft in der Routine, sondern zeigte auch Faktoren auf, die die Behandlung und Betreuung von Patientinnen über die Zeit beeinflussen können. Die Erhebung der Patientinnendaten zeigte, dass das Niveau der Schwangerenbetreuung mit zum Beispiel Inanspruchnahme eines Erst- und Zweittrimesterscreenings bei SpezialistInnen, der Änderung von Leitlinien mit der Empfehlung von prophylaktischer Medikation wie ASS, dem Wissen um die Konsequenz laborparametrischer Marker (sFlt-1/PIGF-Quotient als diagnostischer und prognostischer Marker) klinische Entscheidungen steuern kann.

Um die in prospektiven, randomisierten Studien erzielte Aussagekraft von Prädiktoren für den präeklampsiebedingten Schwangerschaftsausgang auch in der klinischen Routine zu erzielen, bedarf es multipler Faktoren: Eine klare Positionierung zu Handlungsabläufen mit Implikation des aktuellen Wissenstands in Leitlinien, eine Implementation der Leitlinien in Praxen und Kliniken in Standard Operating Procedures (SOP) und ein fortwährender Abgleich von aktuellen Studienergebnissen. Handlungen und Entscheidungen von Patientinnen und ärztlichem- wie auch pflegerischem Personal können durch die Verwendung von standardisierten, computerbasierten Algorithmen objektiviert werden, was insbesondere bei Patientinnen mit belasteter Anamnese zu einer angemesseneren Behandlung, also weder Über- noch Unterdiagnose beitragen kann.

Die longitudinale Untersuchung der Patientinnen mit wiederholten, leider nicht spezifisch plazentar-bedingten Zeichen einer Präeklampsie im Hochrisikoprofil der vorliegenden Studie, verdeutlichte nicht nur die Notwendigkeit aktueller geburtshilflicher Standards, sondern auch die differenzialdiagnostische Abklärung.

Literaturverzeichnis

1. Sutton ALM, Harper LM, Tita ATN. Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* Juni 2018;45(2):333–47.
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 1. April 2006;367(9516):1066–74.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie (S2k, AWMF-Registry-No: 015/018, März 2019) [Internet]. [zitiert 20.September 2022]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-018l_S2k_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2019-07.pdf
4. Kehl S, Dötsch J, Hecher K, Schlembach D, Schmitz D, Stepan H, Gembruch U. Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/080, October 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* November 2017;77(11):1157–73.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen (S1, AWMF-Registry-No.: 015-018, Dezember 2013), [Internet]. [zitiert 20.September 2022]. Verfügbar unter: https://xn--preklampsie-hellp-rqb.de/source/Infotexte/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-01-1.pdf
6. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* Dezember 2013;209(6):544.e1-544.e12.
7. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 12. März 2005;330(7491):565.
8. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* April 2014;4(2):97–104.
9. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S, International Society of the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension.* Juli 2018;72(1):24–43.
10. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* Juni

2009;33(3):130–7.

11. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol.* Februar 2012;36(1):56–9.
12. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 21. August 2010;376(9741):631–44.
13. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular implications in preeclampsia: an overview. *Circulation.* 19. August 2014;130(8):703–14.
14. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* Juni 2014;2(6):e323-333.
15. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD, National Heart Lung and Blood Institute. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22(2):109–27.
16. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, Berghella V, Nazareth A, Tahlak M, McIntyre HD, Da Silva Costa F, Kihara AB, Hadar E, McAuliffe F, Hanson M, Ma RC, Gooden R, Sheiner E, Kapur A, Divakar H, Ayres-de-Campos D, Hirsch L, Poon LC, Kingdom J, Romero R, Hod M. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* März 2021;152 Suppl 1:3–57.
17. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE, Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet.* 9. Juni 2012;379(9832):2151–61.
18. Kalafat E, Thilaganathan B. Cardiovascular origins of preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* Dezember 2017;29(6):383–9.
19. Huppertz B. IJMS Special Issue „Molecular and Cellular Mechanisms of Preeclampsia“–Editorial. *Int J Mol Sci.* 7. Juli 2020;21(13):E4801.
20. 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.
21. James JL, Whitley GS, Cartwright JE. Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces. *J Pathol.* August 2010;221(4):363–78.
22. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review

and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 19. April 2016;353:i1753.

23. Boyd HA, Tahir H, Wohlfahrt J, Melbye M. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia. *Am J Epidemiol*. 1. Dezember 2013;178(11):1611–9.
24. Simcox LE, Ormsher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int J Mol Sci*. 30. November 2015;16(12):28418–28.
25. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol*. Juli 2015;213(1):62.e1-62.e10.
26. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 21. Juni 2011;123(24):2856–69.
27. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep*. März 2015;15(3):9.
28. Mostello D, Kallogjeri D, Tungsiripat R, Leet T. Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. *Am J Obstet Gynecol*. Juli 2008;199(1):55.e1-7.
29. Dröge LA, Verlohren S. Präeklampsie: Aktuelle diagnostische und therapeutische Aspekte. *Gynäkologe*. März 2017;50(3):213–21.
30. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. März 2003;111(5):649–58.
31. Cervar-Zivkovic M. Präeklampsie. *ÖSTERREICHISCHE ÄRZTEZEITUNG*. 2018;7. [Internet]. [zitiert 16. April 2021]. Verfügbar unter: https://aerztezeitung.at/wp-content/uploads/2018/10/State_Praeeklampsie_Cervar-Zivkovic_OEAEZ_20_25.10.2018.pdf
32. Vrachnis N, Kalampokas E, Sifakis S, Vitoratos N, Kalampokas T, Botsis D, Iliodromiti Z. Placental growth factor (PlGF): a key to optimizing fetal growth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Juli 2013;26(10):995–1002.
33. Llorba E, Crispi F, Verlohren S. Update on the pathophysiological implications and clinical role of angiogenic factors in pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(2):81–92.
34. Verlohren S, Stepan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)*. Januar 2012;122(2):43–52.
35. Vogtmann R, Heupel J, Herse F, Matin M, Hagmann H, Bendix I, Kräker K, Dechend R,

- Winterhager E, Kimmig R, Königer A, Gellhaus A. Circulating Maternal sFLT1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1) Is Sufficient to Impair Spiral Arterial Remodeling in a Preeclampsia Mouse Model. *Hypertension*. September 2021;78(4):1067–79.
36. Sandrim VC, Palei ACT, Metzger IF, Gomes VA, Cavalli RC, Tanus-Santos JE. Nitric oxide formation is inversely related to serum levels of antiangiogenic factors soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endogline in preeclampsia. *Hypertension*. August 2008;52(2):402–7.
 37. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. Januar 2011;31(1):33–46.
 38. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*. November 2005;46(5):1077–85.
 39. Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Preeclampsia 2012. *J Pregnancy*. 2012;2012:586578.
 40. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 10. Juni 2005;308(5728):1592–4.
 41. Larsen R. Präeklampsie-Eklampsie und HELLP-Syndrom. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. 14. Juni 2016;971–7.
 42. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):203–12.
 43. Schneider S, Freerksen N, Maul H, Roehrig S, Fischer B, Hoefl B. Risk groups and maternal-neonatal complications of preeclampsia--current results from the national German Perinatal Quality Registry. *J Perinat Med*. Mai 2011;39(3):257–65.
 44. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy*. 2011;2011:214365.
 45. Trudinger BJ, Cook CM, Giles WB, Ng S, Fong E, Connelly A, Wilcow W. Fetal umbilical artery velocity waveforms and subsequent neonatal outcome. *Br J Obstet Gynaecol*. April 1991;98(4):378–84.
 46. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GKR, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of blood velocity and pulsatility index at the intra-abdominal portion, and fetal and placental ends of the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. August 2005;26(2):162–9.
 47. Heyna C. Verlauf und Prognose von Schwangerschaften mit pränatal diagnostiziertem pathologischen Doppler in der Arteria umbilicalis. 23. Januar 2004 [Internet]. [zitiert 2. August 2021]; Verfügbar unter: <https://edoc.hu-berlin.de/handle/18452/15653>
 48. Nicolaides K, Rizzo G, Hecher K, Ximenes R. The Fetal Medicine Foundation. Doppler in

- Obstetrics. 2002;162. [Internet]. [zitiert 6. August 2021]. Verfügbar unter: <https://fetalmedicine.org/var/uploads/Doppler-in-Obstetrics.pdf>
49. Mutterschafts-Richtlinien - Gemeinsamer Bundesausschuss [Internet]. [zitiert 2. August 2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3191/Mu-RL_2023-04-20_iK-2023-06-30.pdf
50. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Nicolaides KH. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Oktober 2017;50(4):492–5.
51. The Fetal Medicine Foundation. Risk assessment for preeclampsia. [Internet]. [zitiert 28. Dezember 2022]. Verfügbar unter: <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>
52. O’Gorman N, Nicolaides KH, Poon LCY. The use of ultrasound and other markers for early detection of preeclampsia. *Womens Health (Lond).* 2016;12(2):199–207.
53. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, Gratacós E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* August 2008;32(2):128–32.
54. Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin, AG für materno-fetale Medizin, DEGUM III, Board für Pränatal- und Geburtsmedizin. Standards in der Perinatalmedizin - Dopplersonographie in der Schwangerschaft. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 6. Februar 2003;63(01):21–5.
55. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurarson S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 17. August 2017;377(7):613–22.
56. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* August 2010;116(2 Pt 1):402–14.
57. The Fetal Medicine Foundation. Background of risk assessment for preeclampsia [Internet]. [zitiert 24. Oktober 2022]. Verfügbar unter: <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/background>
58. Papageorgiou AT, Leslie K. Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* April 2007;19(2):103–9.

59. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, Lim KH, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 21. Februar 2012;125(7):911–9.
60. Verlohren S, Melchiorre K, Khalil A, Thilaganathan B. Uterine artery Doppler, birth weight and timing of onset of pre-eclampsia: providing insights into the dual etiology of late-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. September 2014;44(3):293–8.
61. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, Calda P, Holzgreve W, Galindo A, Engels T, Denk B, Stepan H. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. Januar 2012;206(1):58.e1-8.
62. Rana S, Schnettler WT, Powe C, Wenger J, Salahuddin S, Cerdeira AS, Verlohren S, Perschel FH, Arany Z, Lim KH, Thadhani R, Karumanchi SA. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy*. Mai 2013;32(2):189–201.
63. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 7. Januar 2016;374(1):13–22.
64. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, Pape J, Dudenhausen JW, Denk B, Stepan H. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. Februar 2010;202(2):161.e1-161.e11.
65. Cerdeira AS, O’Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, Mackillop L, Impey L, Greenwood C, James T, Smith I, Papageorgiou AT, Knight M, Vatish M. Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia: INSPIRE. *Hypertension*. Oktober 2019;74(4):983–90.
66. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, Sabria J, Markfeld-Erol F, Galindo A, Schoofs K, Denk B, Stepan H. 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*. Februar 2014;63(2):346–52.
67. Salahuddin S, Wenger JB, Zhang D, Thadhani R, Karumanchi SA, Rana S. KRYPTOR-automated angiogenic factor assays and risk of preeclampsia-related adverse outcomes. *Hypertens Pregnancy*. August 2016;35(3):330–45.
68. Perales A, Delgado JL, de la Calle M, García-Hernández JA, Escudero AI, Campillos JM,

- Sarabia MD, Laíz B, Duque M, Navarro M, Calmarza P, Hund M, Álvarez FV, STEPS investigators. sFlt-1/PlGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol*. September 2017;50(3):373–82.
69. Perry H, Binder J, Kalafat E, Jones S, Thilaganathan B, Khalil A. Angiogenic Marker Prognostic Models in Pregnant Women With Hypertension. *Hypertension*. März 2020;75(3):755–61.
70. Saleh L, Vergouwe Y, van den Meiracker AH, Verdonk K, Russcher H, Bremer HA, Versendaal HJ, Steegers EAP, Danser AHJ, Visser W. Angiogenic Markers Predict Pregnancy Complications and Prolongation in Preeclampsia: Continuous Versus Cutoff Values. *Hypertension*. November 2017;70(5):1025–33.
71. Dröge LA, Perschel FH, Stütz N, Gafron A, Frank L, Busjahn A, Henrich W, Verlohren S. Prediction of Preeclampsia-Related Adverse Outcomes With the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor)-Ratio in the Clinical Routine: A Real-World Study. *Hypertension*. Februar 2021;77(2):461–71.
72. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, Klein E, Lapaire O, Llurba E, Ramoni A, Vatish M, Wertaschnigg D, Galindo A. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol*. März 2015;45(3):241–6.
73. Pettit F, Brown MA. The management of pre-eclampsia: what we think we know. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Januar 2012;160(1):6–12.
74. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Charoenvidhya D, Uerpaiojkit B, Tolosa J. Random urinary protein-to-creatinine ratio for prediction of significant proteinuria in women with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. November 2004;16(5):275–9.
75. Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC. Drug development in preeclampsia: a „no go“ area? *J Matern Fetal Neonatal Med*. Januar 2012;25(1):50–52.
76. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, Menzies J, Sanchez J, Gafni A, Helewa M, Hutton E, Koren G, Lee SK, Logan AG, Ganzevoort W, Welch R, Thornton JG, Moutquin JM. The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study). *Hypertension*. November 2016;68(5):1153–9.
77. Coetzee EJ, Dommissie J, Anthony J. A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. März 1998;105(3):300–3.
78. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol*. Oktober 2014;124(4):763–70.

79. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol.* August 2008;112(2 Pt 1):359–72.
80. Brown MA, Mackenzie C, Dunsmuir W, Roberts L, Ikin K, Matthews J, Mangos G, Davis G. Can we predict recurrence of pre-eclampsia or gestational hypertension? *BJOG.* August 2007;114(8):984–93.
81. Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ.* 18. Juni 2009;338:b2255.
82. van Oostwaard MF, Langenveld J, Schuit E, Papatsonis DNM, Brown MA, Byaruhanga RN, Bhattacharya S, Campbell DM, Chappell LC, Chiaffarino F, Crippa I, Facchinetti F, Ferrazzani S, Ferrazzi E, Figueiró-Filho EA, Gaugler-Senden IPM, Haavaldsen C, Lykke JA, Mbah AK, Oliveira VM, Poston L, Redman CWG, Salim R, Thilaganathan B, Vergani P, Zhang J, Steegers EAP, Mol BWJ, Ganzevoort W. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* Mai 2015;212(5):624.e1-17.
83. Lagunes-Espinosa AL, Ríos-Castillo B, Peralta-Pedrero ML, del Rocío Cruz-Cruz P, Sánchez-Ambríz S, Sánchez-Santana JR, Ramírez-Mota C, Zavaleta-Vargas NO, López-Cisneros G. [Clinical guideline for detection and diagnosis of hypertensive pregnancy disease]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* April 2011;49(2):213–24.
84. Leeners B, Neumaier-Wagner PM, Kuse S, Mütze S, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Rath W. Recurrence risks of hypertensive diseases in pregnancy after HELLP syndrome. *J Perinat Med.* November 2011;39(6):673–8.
85. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol.* Februar 2005;105(2):402–10.
86. Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM. Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet Gynecol.* Juli 2007;110(1):128–33.
87. Lykke JA, Paidas MJ, Langhoff-Roos J. Recurring complications in second pregnancy. *Obstet Gynecol.* Juni 2009;113(6):1217–24.
88. Giannubilo SR, Landi B, Ciavattini A. Preeclampsia: what could happen in a subsequent pregnancy? *Obstet Gynecol Surv.* Dezember 2014;69(12):747–62.
89. Verlohren S, Dröge LA. The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* Februar 2022;226(2S):S1048–58.
90. Ciobanu A, Wright A, Panaitescu A, Syngelaki A, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of imminent preeclampsia at 35-37 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* Juni 2019;220(6):584.e1-584.e11.
91. Ciobanou A, Jabak S, De Castro H, Frei L, Akolekar R, Nicolaides KH. Biomarkers of

impaired placentation at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Juli 2019;54(1):79–86.

92. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, Douglas MJ, Gruslin A, Hutcheon JA, Joseph KS, Kyle PM, Lee T, Loughna P, Menzies JM, Merialdi M, Millman AL, Moore MP, Moutquin JM, Ouellet AB, Smith GN, Walker JJ, Walley KR, Walters BN, Widmer M, Lee SK, Russel JA, Magee LA, PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* 15. Januar 2011;377(9761):219–27.

93. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Juli 2000;183(1):S1–22.

94. Leistungsverzeichnis [Internet]. Labor Berlin. [zitiert 6. August 2021]. Verfügbar unter: <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis/>

95. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratungsverfahren Methodenbewertung Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL): Nicht-invasive Pränataldiagnostik zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels eines molekulargenetischen Tests (NIPT) für die Anwendung bei Schwangerschaften mit besonderen Risiken. 2019. [Internet]. [zitiert 6. August 2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6009/2019-09-19_Mu-RL_NIPT_Anlage-ZD.pdf

96. Bhattacharya S, Campbell DM, Smith NC. Pre-eclampsia in the second pregnancy: does previous outcome matter? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Juni 2009;144(2):130–4.

97. van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* September 2006;195(3):723–8.

98. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 3. Januar 2002;346(1):33–8.

99. Trogstad LI, Eskild A, Magnus P, Samuelsen SO, Nesheim BI. Changing paternity and time since last pregnancy; the impact on pre-eclampsia risk. A study of 547 238 women with and without previous pre-eclampsia. *Int J Epidemiol.* Dezember 2001;30(6):1317–22.

100. Melamed N, Hadar E, Peled Y, Hod M, Wiznitzer A, Yogev Y. Risk for recurrence of preeclampsia and outcome of subsequent pregnancy in women with preeclampsia in their first pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* November 2012;25(11):2248–51.

101. Basso O, Christensen K, Olsen J. Higher risk of pre-eclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? *Epidemiology.* November 2001;12(6):624–9.

102. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-

eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ*. 15. Oktober 2005;331(7521):877.

103. Li DK, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol*. 1. Januar 2000;151(1):57–62.

104. Galaviz-Hernandez C, Sosa-Macias M, Teran E, Garcia-Ortiz JE, Lazalde-Ramos BP. Paternal Determinants in Preeclampsia. *Front Physiol*. 2018;9:1870.

105. Wikström AK, Gunnarsdóttir J, Cnattingius S. The paternal role in pre-eclampsia and giving birth to a small for gestational age infant; a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2012;2(4):e001178.

106. Bohn C, Vogel M, Poulain T, Spielau U, Hilbert C, Kiess W, Körner A. Birth weight increases with birth order despite decreasing maternal pregnancy weight gain. *Acta Paediatr*. April 2021;110(4):1218–24.

107. Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. Mai 2009;53(5):812–8.

108. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(1):8–15.

109. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int*. 2014;2014:297397.

110. Stepan H, Verlohren S. Präeklampsie: Diagnostik und Klinisches Management. Walter de Gruyter GmbH & Co KG; 2022. 304 S.

111. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. Februar 2001;97(2):261–7.

112. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Beschluss zur Aufnahme der Leistungen nach den Gebührenordnungspositionen 32362 und 32363 (Präeklampsie) in den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) mit Wirkung zum 1. Oktober 2019. [Internet]. 2019. [zitiert 28. Dezember 2022]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_2019-10-01_BA_441_BeeG_Pr_eklampsie_HE4_final.pdf

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julie Thoma, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Titel: „Folgeschwangerschaften bei Frauen mit Präeklampsieverdacht und die Relevanz des sFlt-1/PlGF-Quotienten / Subsequent pregnancies in women with suspected preeclampsia and the relevance of the sFlt-1/PlGF-ratio“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156,161 des StGB) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Sroka D, Lorenz-Meyer LA, Scherfeld V, Thoma J, Busjahn A, Henrich W, Verlohren S, “Comparison of the soluble fms-like tyrosine kinase 1/ placental growth factor-ratio alone versus a multi-marker regression model for the prediction of preeclampsia-related adverse outcomes after 34 weeks of gestation”, *Fetal Diagn Ther*, 2023.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich nachstehenden Personen danken, ohne deren Mithilfe und Unterstützung diese Promotionsarbeit nicht zustande gekommen wäre.

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Henrich für die Möglichkeit in seiner Klinik wissenschaftlich zu arbeiten.

Herrn Prof. Dr. med. Stefan Verlohren danke ich für die Aufnahme in die von ihm geleitete Arbeitsgruppe sowie das zur Verfügung gestellte Thema der Dissertation.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Lisa Antonia Lorenz-Meyer und ihrer steten Begleitung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation. Ich verdanke ihr eine zuverlässige Unterstützung, Anmerkungen und Kritik sowie hilfreiche Anregungen und Hilfestellung bei der Lösung kleinerer und größerer Probleme.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Arbeitsgruppe, insbesondere bei Valerie Scherfeld bedanken. Danke für die wunderbare Zusammenarbeit und das stets offene Ohr. Ohne dich wären die vielen Stunden am Computer zur Datenerfassung niemals zu bewältigen gewesen.

Frau Ph. D. Annette Aigner aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBike) danke ich für die zuverlässige und kompetente Unterstützung im Rahmen der statistischen Beratung.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner wunderbaren Familie, insbesondere meinen lieben Eltern, Großeltern und meinem Bruder, die mich während meines gesamten Studiums unterstützten, mir jederzeit zur Seite standen und ohne die ich meine Studienzeit niemals so sorglos hätte erleben können.

Zuletzt möchte ich aus tiefstem Herzen meinem lieben Ehemann Tobias Thoma und meinen beiden wundervollen Kindern Paul und Matilda danken. Vielen Dank für die unermüdliche Motivation und Unterstützung. Dank eurer Hilfe und eures bedingungslosen Verständnisses habe ich nie das Ziel aus den Augen verloren und kann heute dieses Werk in den Händen halten.

Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBiKE)

Name, Vorname: Thoma, Julie

Emailadresse: julie.thoma@charite.de

Matrikelnummer: 221717

PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. med. Stefan Verlohren

Promotionsinstitution/ Klinik: Klinik für Geburtsmedizin CCM

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berli

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Julie Thoma innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 25.1.2023
- Termin 2: 4.7.2023

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Wichtig ist die adäquate Deskription der Daten - in Form von Tabellen anhand von Lage- und Streuungsparameter bei metrischen Daten erfolgen, als absolute und relative Häufigkeiten bei kategorialen Variablen. Dies kann zusätzlich nach Outcome stratifiziert sein bzw. getrennt nach erster und zweiter Schwangerschaft.
- Darüber hinaus sind grafische Darstellungen relevanter Variablen zu empfehlen – zur Beschreibung von Verteilungen zB durch Histogramme, Boxplots oder Balkendiagramme.
- Für die Quantifizierung der Assoziation zweier metrischer Parameter kann ein Korrelationskoeffizient verwendet werden – wenn kein linearer Zusammenhang besteht aber zumindest ein monotoner, dann mit der Methode nach Spearman.
- Anhand von binären Risikofaktoren oder Biomarkern (oder Kombinationen von Risikofaktoren) kann deren diagnostische Güte mit Sensitivität und Spezifität angegeben werden. Der positive und negative prädiktive Wert können ebenso errechnet werden – da diese von der Prävalenz der betrachteten Erkrankung abhängen, müssen diese allerdings immer in Hinblick auf die jeweilige Prävalenz interpretiert werden.
- Die angewandten statistischen Methoden sollten im Methodikteil klar benannt werden.
- Die Methoden sowie die den einzelnen Berechnungen zugrundeliegende Stichprobe sollten im Ergebnisteil klar ersichtlich sein, z. B. in Tabellen und Grafiken.

Diese Bescheinigung garantiert weder die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren noch die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 11.7.2023

Name des Beraters/ der Beraterin: Annette Aigner, PhD

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

