

# Ersttrimester-Screening auf Präeklampsie und der ASPRE-Trial

 **INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN  
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE  
BERN UNIVERSITY HOSPITAL


Dr. med. Beatrice Mosimann  
Oberärztin Frauenklinik Inselspital Bern

Frauen  
**KLINIK**  
MATERNITÉ

Universitätsklinik für Frauenheilkunde



# Wo steht die Schweiz heute?

- **Wie soll man screenen?**
  - **Was braucht es dazu?**
  - **Sollen wir screenen?**
  - **Wer soll das Screening anbieten?**
  - **Welcher Patientin welche Therapie anbieten?**
- 

# Hintergrund

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

## Aspirin vor 16 SSW\*

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

(\*Risikofrauen)

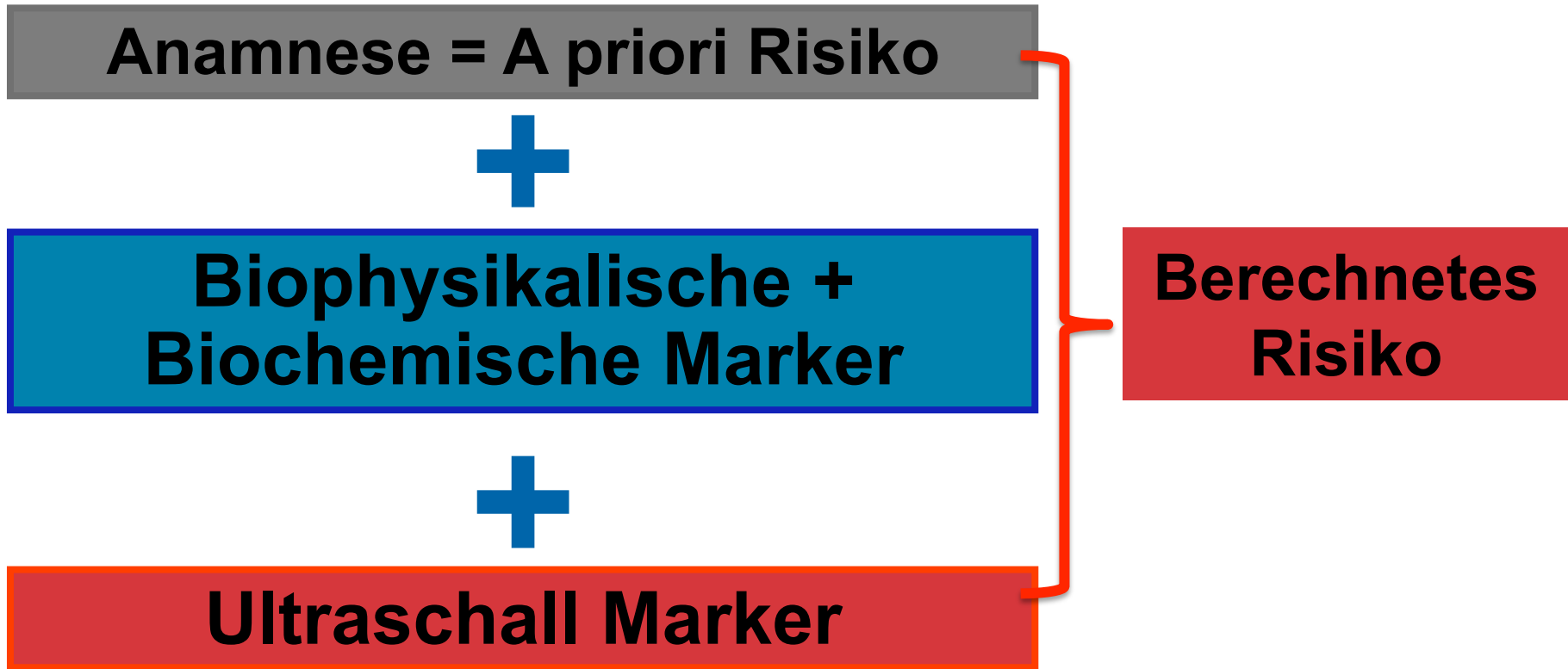
Bujold E et al. BJOG 2010;116:402-14.  
Roberg S et al. Fetal Diagn Ther 2012;31:141-6.

# NICE Empfehlungen für 75mg Aspirin ab der 12. SSW bis zur Geburt

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

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

# Frühe Prädiktion von PE: Kombiniertes Screening



**Individuelles Risiko =**

**A priori Risiko x LHR Test1 x LHR Test2 x .....**

# Ersttrimester - Screening für PE

## Anamnese

Age: every 10 years, >30 years  
 Weight: every 10 kg  
 Height: every 10 cm

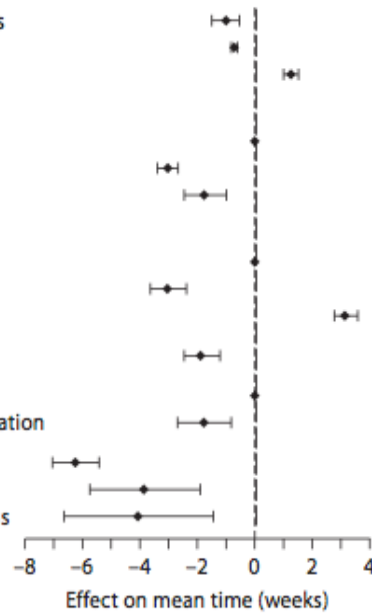
Racial origin  
 Caucasian  
 Afro-Caribbean  
 South Asian

Previous obstetric history  
 Nulliparous  
 Parous with PE  
 Parous with no PE

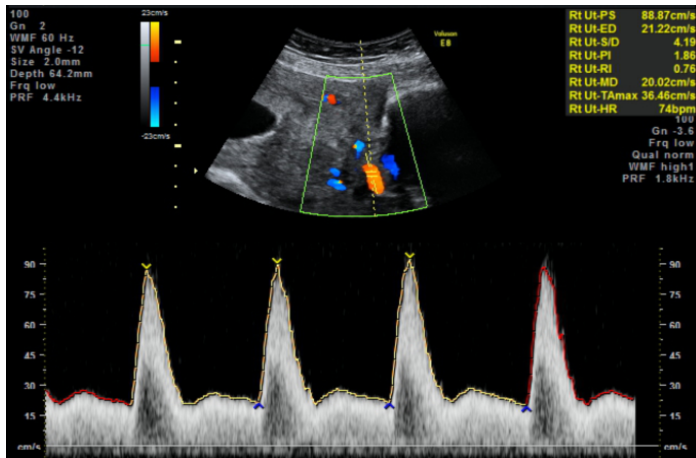
Mother had PE

Conception spontaneous  
 Conception by in vitro fertilization

Chronic hypertension  
 Type 1 diabetes mellitus  
 Systemic lupus erythematosus



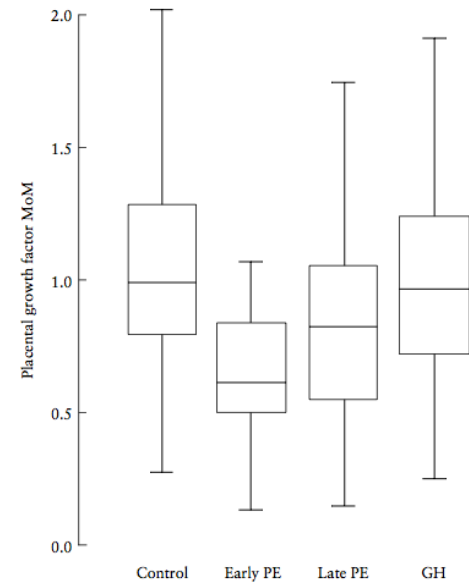
## Uterina Doppler



## Arterieller Mitteldruck MAP



## PIGF



# Screening-Tests

- Barcelona:

<http://medicinafetalbarcelona.org/calc/>

- Anamnese: zusätzlich erfasst werden Nierenerkrankungen und Koagulopathien
- Biochemie: PIGF wird nicht gemessen

- FMF London

<http://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia>

- Anamnese: APS, SLE, Konzeptionsmodus und Familienanamnese
- Biochemie: inklusive PIGF

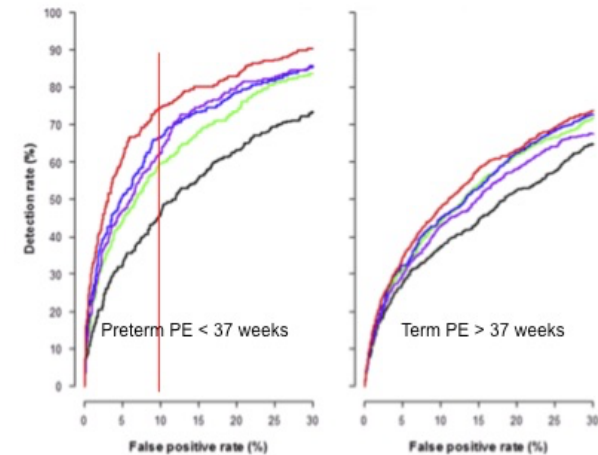


Screening test	FPR %	PE <34 weeks (n = 214)		PE <37 weeks (n = 568)		PE <42 weeks (n = 1,426)	
		risk cutoff	detection n (%)	risk cutoff	detection n (%)	risk cutoff	detection n (%)
Maternal characteristics	5.0	1:93	78 (35.5)	1:35	186 (32.7)	1:9	419 (29.4)
	10.0	1:143	108 (50.5)	1:51	246 (43.3)	1:12	574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

# Interne und externe Validation des FMFAlgorithmus

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

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



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

Screening test	FPR %	PE <34 weeks (n = 214)		PE <37 weeks (n = 568)		PE <42 weeks (n = 1,426)	
		risk cutoff	detection n (%)	risk cutoff	detection n (%)	risk cutoff	detection n (%)
Maternal characteristics	5.0	1:93	78 (35.5)	1:35	186 (32.7)	1:9	419 (29.4)
	10.0	1:143	108 (50.5)	1:51	246 (43.3)	1:12	574 (40.3)
Uterine artery PI, MAP and PAPP-A	5.0	1:105	175 (81.8)	1:26	298 (52.3)	1:7	514 (36.3)
	10.0	1:216	198 (92.5)	1:65	424 (74.6)	1:12	811 (59.9)

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

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

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

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

## Validation bei uns in der Schweiz

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

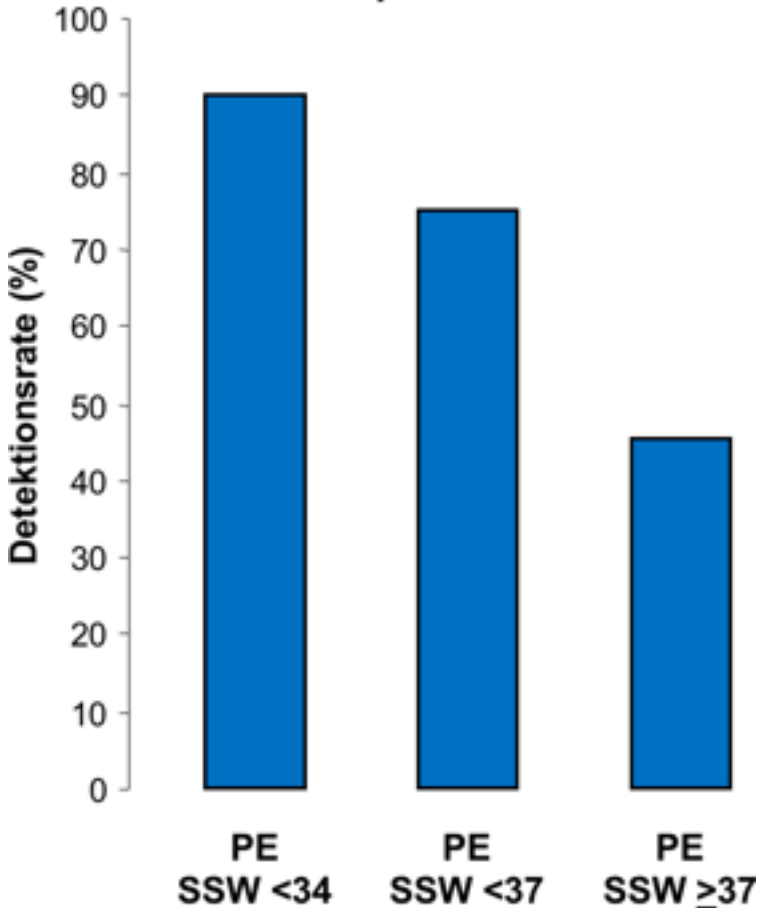
Mosimann Beatrice<sup>a</sup>, Pfiffner Chantal<sup>b</sup>, Amylidi-Mohr Sofia<sup>a</sup>, Risch Lorenz<sup>c</sup>, Surbek Daniel<sup>a</sup>, Raio Luigi<sup>a</sup>

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

SMW 2017;147:w14498

# Performance des Screenings

Screen positive Rate 10%



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

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

<https://fetalmedicine.org>

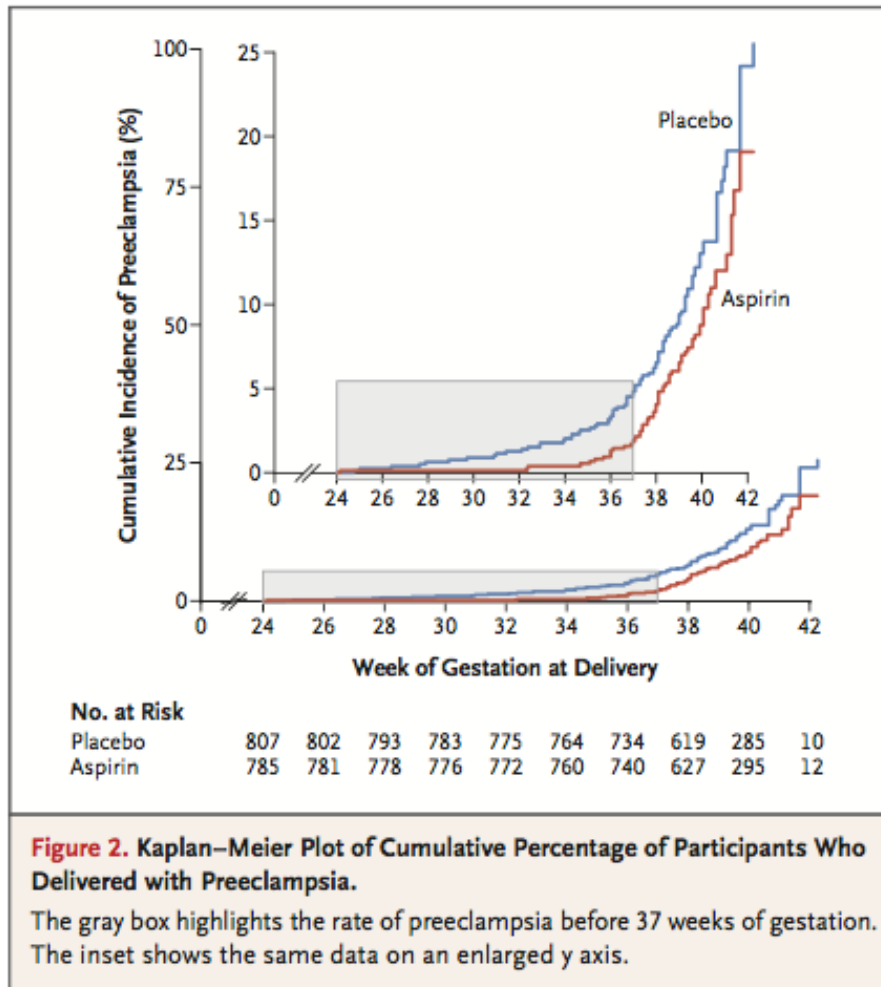
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

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

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

# Ergebnisse



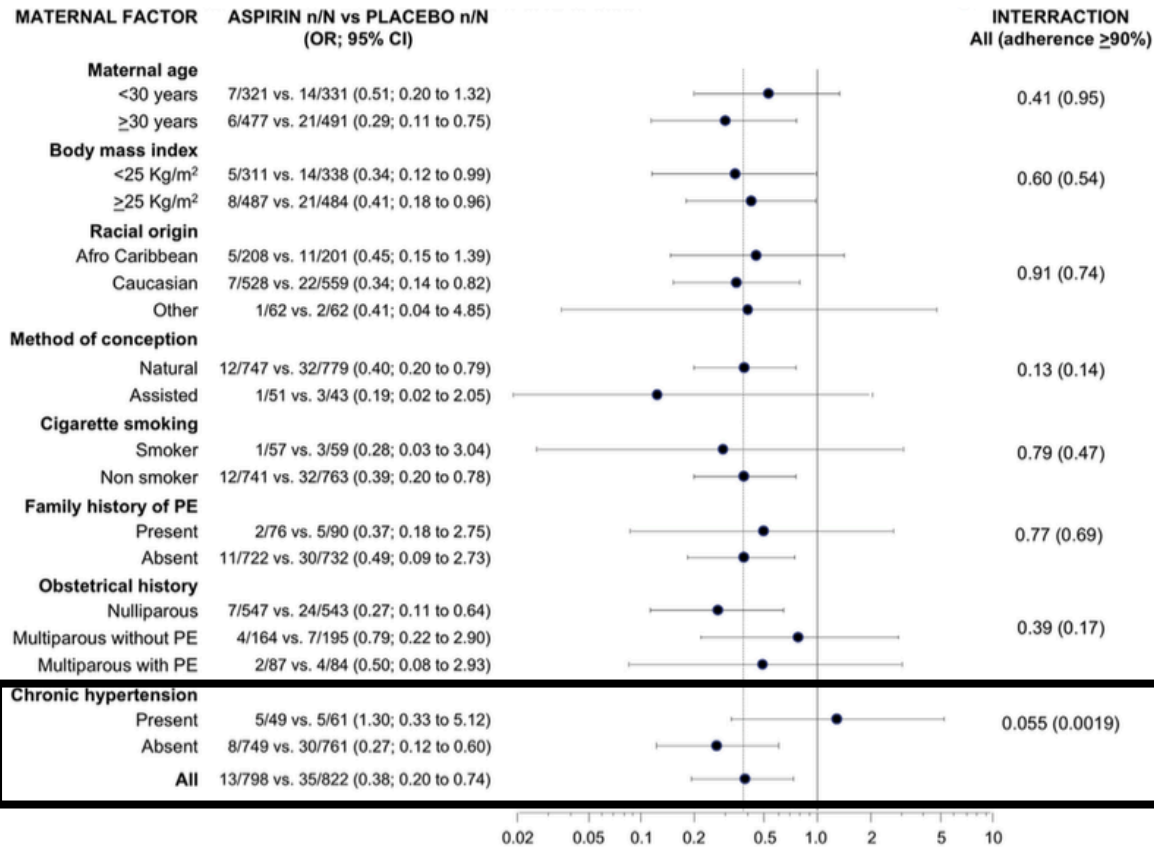
- Reduktion des Risikos einer PE vor 37 SSW:

**62%**

- Zusätzlich:
  - Reduktion PE < 34 SSW 82%
  - Reduktion SGA-Rate ohne PE < 34 SSW von 47%
 beides nicht signifikant bei einem CI von 99%



# LDA – kein Nutzen bei Frauen mit chronischer Hypertonie



# PRAKTISCHES



## Arterieller Mitteldruck (MAP):

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

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

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

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



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



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

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

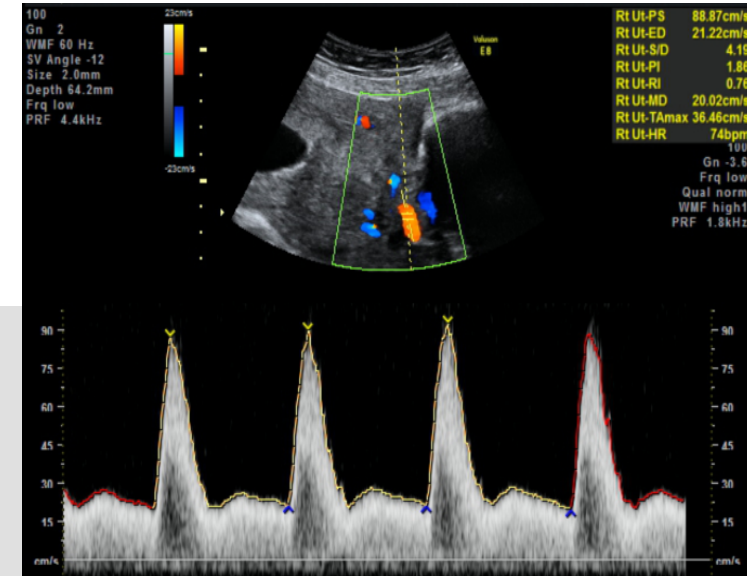
[http://www.dablededucational.org/sphygmomanometers/devices\\_1\\_clinical.html#ClinTable](http://www.dablededucational.org/sphygmomanometers/devices_1_clinical.html#ClinTable)

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

# PI Aa. uterinae

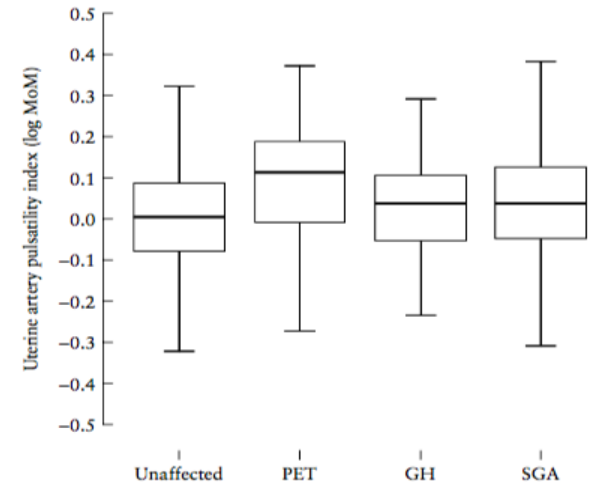
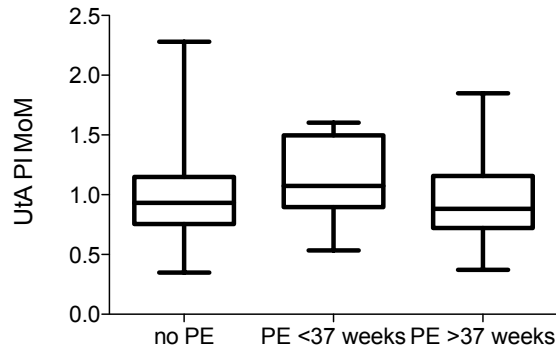
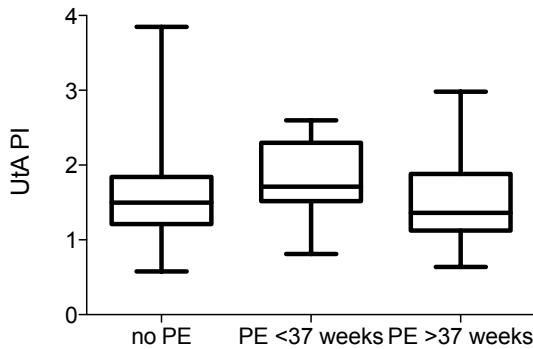
## Transabdominaler Ultraschall

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



Fmf London,  
UtA-Doppler mit 12 Wochen

# Performance des Uterina-Dopplers



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

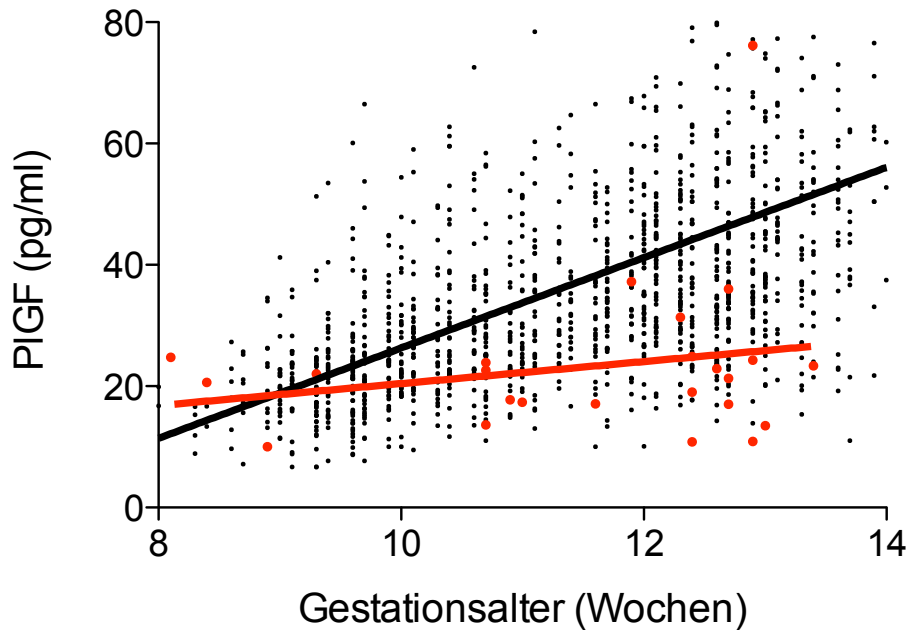
## Einflussfaktoren:

- Pro cm Abstand vom inneren MM reduzieren sich der PI und die systolische Maximalgeschwindigkeit um 7-8%

Chaemsaitong P et al. J Mat Fet Neo Med 2017; epub ahead of print  
 Ridding G et al. FDT 2015; 37:310-5.

- Regelmässiges Training und Feedback verbessern die Messung  
 Ridding G et al. UOG 2015; 46:299-305

# PIGF-Bestimmung ist abhängig vom Gestationsalter



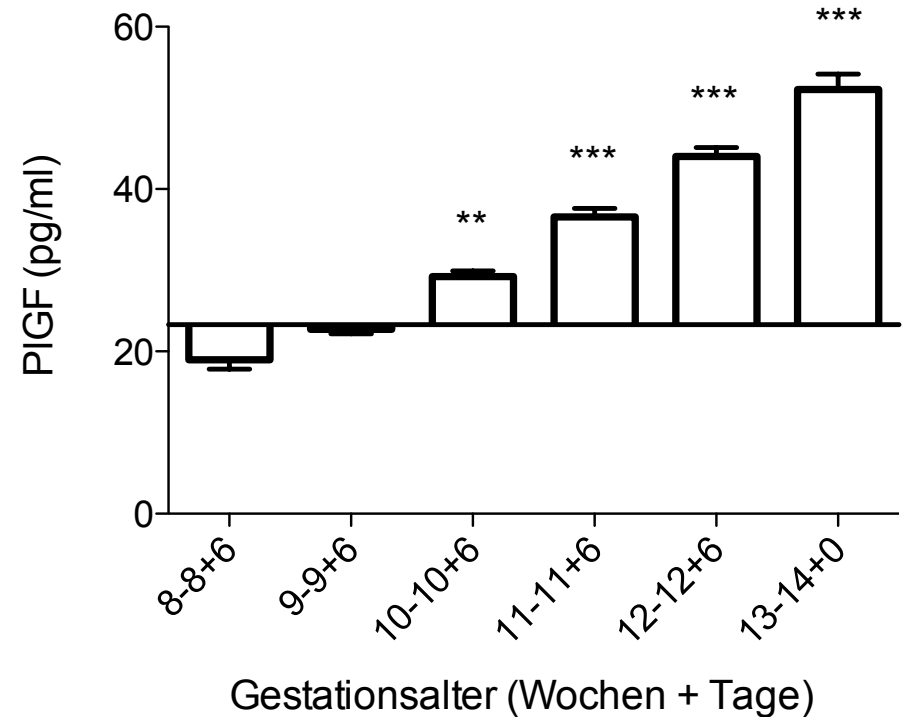
— Ohne PE  
 — PE <37SSW

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

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

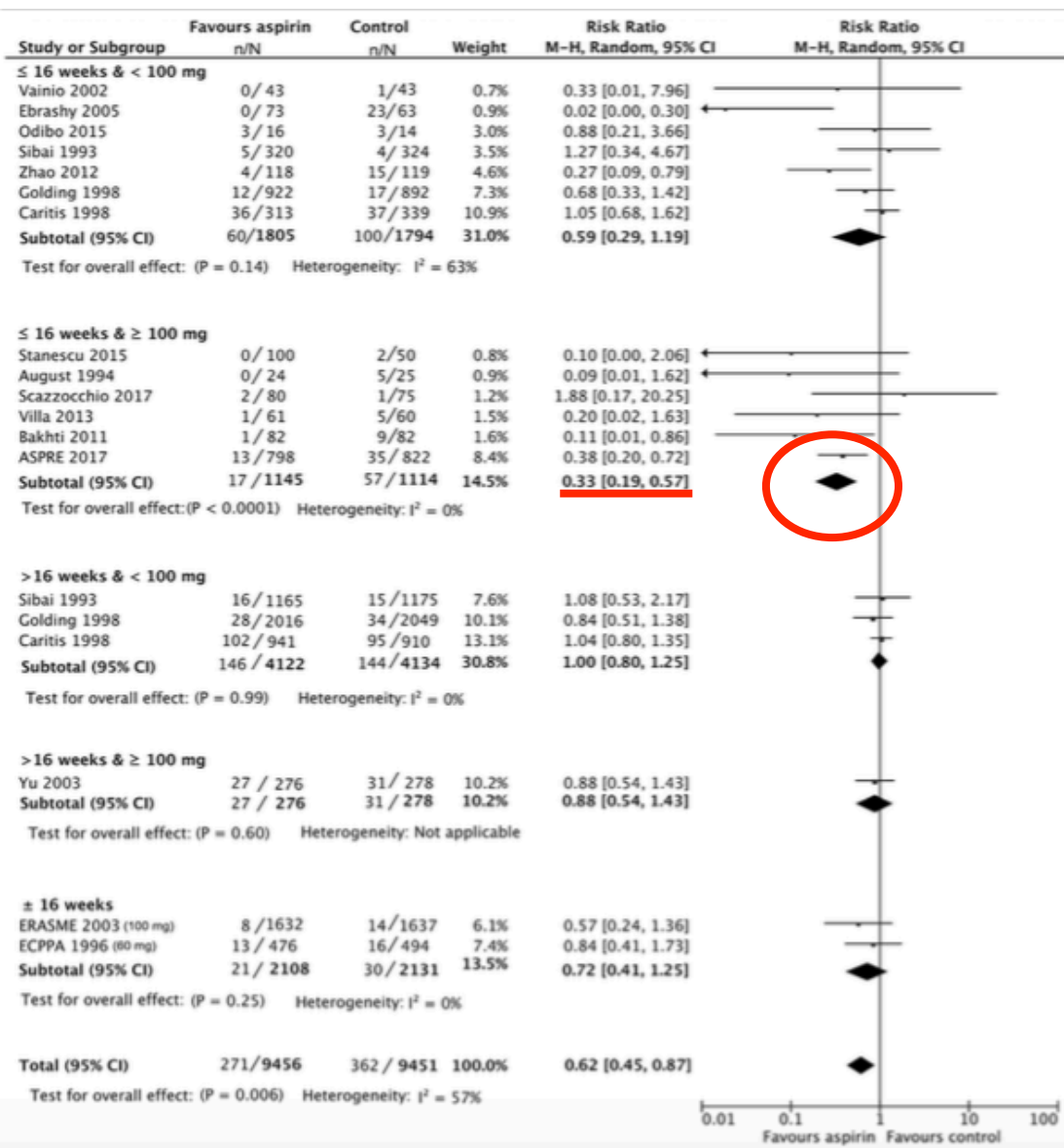
# Ideales Gestationsalter zur Bestimmung von PIGF

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



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

# Aspirin – 150mg



- LDA muss vor 16 SSW begonnen werden
- Der Nutzen von LDA ist Dosis-abhängig

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

# Take home message

- Was braucht es zum PE-Screening?
  - **Zertifizierung (US, BD-Messgerät, Labor)**
- Sollen wir screenen?
  - **JA: wir screenen sowieso bereits**
  - **Ersttrimesterscreening zeigt eine bessere Detektionsrate als durch RF alleine**
- Welcher Patientin welche Therapie anbieten?
  - **Aspirin  $\geq 100\text{mg}$  für alle mit positivem Screening**
  - **nach heutiger Erkenntniss kein Aspirin bei Hypertonie**
  - **bei anamnestischen Risiken alleine – diskutieren..**



**VIELEN DANK FÜR IHRE  
AUFMERKSAMKEIT**