

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Direktorin: Univ.-Prof. Dr. Tanja Fehm

**Konkordanzanalyse und Evaluation prädiktiver Algorithmen im
Ersttrimesterscreening für die spät-einsetzende Präeklampsie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Sabrina Schaller

2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nicolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Peter Kozlowski

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Thomas Höhn

Widmung

für Feli, Mama, Papa und Flo

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Concordance-analysis and evaluation of different diagnostic algorithms used in first trimester screening for late-onset preeclampsia. Schaller S, Knippel AJ, Verde PE, Kozlowski P. *Hypertens Pregnancy*.39(2):172-185. 2020 May; doi: 10.1080/10641955.2020.1750627. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32306791.

Zusammenfassung

Die vorliegende Forschungsarbeit legt den Fokus auf die Evaluation und Konkordanzanalyse vorbestehender Screeningalgorithmen zur Detektion spät-einsetzender Präeklampsien im ersten Trimenon. Hierzu wurde eine retrospektive Kohortenstudie mit 6.113 Schwangeren angelegt, die im Zeitraum von 2011 bis 2014 in der 11+0 bis 13+6 SSW untersucht worden sind (hierunter 700 Ausschlüsse). Ziel der Studie ist die Detektion von Optimierungspotentialen der Screeningalgorithmen, um Ansatzpunkte für deren Weiterentwicklung zu erarbeiten. Hierfür wurden drei Algorithmen verwendet, welche auf Anamnese und maternalen Charakteristika basieren (Apriori) und um die biophysikalischen Marker mittlerer arterieller Druck (Apriori+MAP) und den Pulsatilitätsindex der *Aa. uterinae* (Apriori+MAP+IUtA-PI) erweitert wurden. Die Evaluation erfolgte anhand von Detektionsraten (DR) bei einer fixen Falsch-Positiv-Rate (FPR) und einem fixem Cutoff. In der Subgruppe der spät-einsetzenden Präeklampsien wurde eine Konkordanzanalyse anhand einer logistischen Regression basierend auf einem Bayes'schen Ansatz durchgeführt. Hierfür wurden die Testergebnisse bei einem fixen Cutoff >1:100 verwendet. Von 5.413 analysierten Schwangerschaften entwickelten 98 Fälle eine Präeklampsie (1,8%), darunter 19 früh-einsetzende und 79 spät-einsetzende Präeklampsien. Mit dem Screeningalgorithmus Apriori+MAP+IUtA-PI konnte die beste DR der spät-einsetzenden Präeklampsie von 57,0% (FPR 10%) erreicht werden. Diese Screeningperformance ist vergleichbar mit bestehenden Studiendaten zur externen Validierung. In der Konkordanzanalyse zeigen sich hohe Diskordanzen (29,1 bzw. 32,9%) im Vergleich des Apriori Algorithmus mit Algorithmen, die biophysikalische Marker enthalten (Apriori vs. Apriori+MAP bzw. Apriori vs. Apriori+MAP+IUtA-PI). Der Einflussfaktor BMI<25 erhöht diese signifikant (in der Gruppe der BMI<25 42,7 bzw. 47,6%). Gleichzeitig zeigt sich im Subkollektiv der normalgewichtigen Patientinnen unter Hinzunahme der biophysikalischen Marker ein deutlicherer Anstieg der DR. Abgeleitet hieraus ist davon auszugehen, dass diese Patientinnengruppe stark von der Integration biophysikalischer Parameter MAP und IUtA-PI in die Risikoberechnung profitiert. Wenn beide verglichenen Algorithmen biophysikalische Marker enthalten (Apriori+MAP vs. Apriori+MAP+IUtA-PI), ist die Anzahl der Diskordanzen gering (11,4%). Der Einflussfaktor MAP ist negativ korrelierend zu der Anzahl diskordanter Testergebnisse. Alle weiteren getesteten Einflussfaktoren zeigen keinen signifikanten Einfluss auf diskordante Testergebnisse. Im Ergebnis liefert die Forschungsarbeit Ansätze zur zielgerichteten Hinzunahme biophysikalischer Marker im Präeklampsiescreening und damit Anknüpfungspunkte zur Optimierung des Präeklampsiescreenings.

Abstract

This research project focuses on the evaluation and concordance analysis of existing screening algorithms for the detection of late-onset preeclampsia in the first trimester. For this purpose, a retrospective cohort study was conducted with 6,113 pregnant women who were examined in 11+0 to 13+6 weeks of gestation between 2011 and 2014 (700 were excluded). The aim of this study is to detect potential for optimization of the screening algorithms in order to provide approaches for their further improvement. Therefore, three algorithms were used, which are based on anamnesis and maternal characteristics (Apriori) and extended by the biophysical markers of mean arterial pressure (Apriori+MAP) and the pulsatility index of the *Aa. uterinae* (Apriori+MAP+IUtA-PI). The evaluation was carried out using detection rates (DR) with a fixed false positive rate (FPR) and a fixed cutoff. In the subgroup of late-onset preeclampsia cases, concordance analysis was performed using a logistic regression based on a Bayesian approach. For this purpose, the test results at a fixed cutoff >1:100 were used. Of 5,413 pregnancies analyzed, 98 cases developed preeclampsia (1.8%), including 19 early-onset and 79 late-onset preeclampsia cases. The best DR of late-onset preeclampsia was achieved with the screening algorithm Apriori+MAP+IUtA-PI with 57.0% (FPR 10%). This screening performance is comparable to existing study data of external validation. In concordance analysis, high discordances (29.1 and 32.9%) were found when comparing the Apriori algorithm with algorithms containing biophysical markers (Apriori vs. Apriori+MAP or Apriori vs. Apriori+MAP+IUtA-PI). The influencing factor BMI<25 significantly increases these discordances (in the group of BMI<25 42.7 and 47.6% respectively). Furthermore, the subcollective of normal-weight patients showed a clearer increase in DR by adding biophysical markers. It can be concluded that this group of patients will strongly gain from the integration of the biophysical markers MAP and IUtA-PI into risk calculation. If both compared algorithms include biophysical markers (Apriori+MAP vs. Apriori+MAP+IUtA-PI), the rate of discordant test results is low (11.4%). The influencing factor MAP is negatively correlated with the number of discordant test results. All other influencing factors tested show no significant effect on discordant test results. In conclusion, this study thereby provides approaches for specific addition of biophysical markers in preeclampsia screening and thus provides approaches to optimize preeclampsia screening.

Abkürzungsverzeichnis

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists, USA</i>
APLS	Antiphospholipidsyndrom
β-HCG	Humanes Choriongonadotropin
BMI	Body Maß Index
DGGG	deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Diast.	diastolisch
DR	<i>detection rate</i>
ETS	Ersttrimesterscreening
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
FMF UK	<i>Fetal Medicine Foundation UK</i>
FPR	<i>false-positive rate</i>
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	intrauterine Wachstumsretardierung
IUTA-PI	niedrigster Pulsatilitätsindex der Aa. uterinae
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MoM	<i>multiple of the median</i>
mUTA-PI	mittlerer Pulsatilitätsindex der Aa. uterinae
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence, UK</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAPP-A	<i>Pregnancy-associated Plasmaprotein A</i>
PIGF	<i>Placental Growth Factor</i>
RR	relatives Risiko
UtA-PI	Pulsatilitätsindex der Aa. uterinae
sFlt-1	<i>Soluble Fms-like thyrosinkinase-1</i>
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SGA	<i>Small for Gestational Age</i>
SSW	Schwangerschaftswoche, hier: <i>post menstruationem</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die Präeklampsie als hypertensive Schwangerschaftserkrankung	1
1.1.1	Definition und Inzidenz der Präeklampsie	1
1.1.2	Zeitliche Einteilung der Manifestationszeitpunkte der Präeklampsie	2
1.1.3	HELLP-Syndrom und Eklampsie als Komplikationen der Präeklampsie	2
1.1.4	Pathophysiologie der Präeklampsie	3
1.2	Screening auf Präeklampsie im ersten Trimenon	4
1.2.1	Motivation und Hintergrund des Präeklampsiescreenings	4
1.2.2	Ziele und Anforderungen des Präeklampsiescreenings	5
1.2.3	Maternale Risikofaktoren als Screening Bestandteile	5
1.2.3.1	Eigenanamnese einer Präeklampsie / Parität	6
1.2.3.2	Familienanamnese einer Präeklampsie	6
1.2.3.3	Adipositas	6
1.2.3.4	Diabetes Mellitus	6
1.2.3.5	Weitere maternale Vorerkrankungen	7
1.2.3.6	Maternales Alter	7
1.2.3.7	Maternale Ethnizität	7
1.2.4	Biophysikalische und biochemische Marker als Screening Bestandteile	8
1.2.4.1	Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)	8
1.2.4.2	Pulsatilitätsindex der Aa. uterinae (UtA-PI)	9
1.2.4.3	PAPP-A und PIGF	9
1.2.5	Empfehlungen relevanter Fachgesellschaften zum frühen Präeklampsiescreening .	10
1.2.5.1	Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	10
1.2.5.2	Die FMF UK und deren Screeningalgorithmen zur Risikoberechnung im ersten Trimenon	10

1.2.5.3 Die International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)	11
1.2.5.4 Weitere relevante Fachgesellschaften	11
1.2.6 Aktuelle Forschung zum frühen Präeklampsiescreening	12
1.3 Prävention der Präeklampsie	13
1.3.1 Risikospezifische Aspirinprophylaxe	14
1.3.2 Universelle Aspirinprophylaxe.....	14
1.4 Zielsetzung der Arbeit	15
2 Publierte Originalarbeit [97]	16
Concordance-analysis and evaluation of different diagnostic algorithms used in first trimester screening for late-onset preeclampsia. Schaller S, Knippel AJ, Verde PE, Kozlowski P. Hypertens Pregnancy.39(2):172-185. 2020 May; doi: 10.1080/10641955.2020.1750627. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32306791.	16
3 Diskussion.....	17
3.1 Studienkollektiv und Patientencharakteristika	18
3.1.1 Subkollektive nach Endpunkten	18
3.1.2 Inzidenz der Präeklampsie.....	18
3.2 Erörterung verwendeter Datenquellen.....	20
3.3 Evaluation der Risikoalgorithmen im ersten Trimenon	20
3.3.1 Evaluation anhand eines fixen Cutoff von >1:100	21
3.3.2 Evaluation anhand der fixen Falsch-Positiv-Rate von 10%	22
3.4 Einfluss der Aspirinprophylaxe auf die Studienergebnisse	23
3.5 Ausweitung des Screenings auf den zweiten und dritten Trimenon	24
3.5.1 Empfehlungen der FMF UK zum mehrstufigen Screeningverfahren	24
3.5.2 Einbindung des sFlt-1/PIGF Quotienten in das Screeningverfahren.....	26
3.6 Konkordanzanalyse der Screeningalgorithmen.....	26
3.6.1 Analysen Apriori vs. Apriori+MAP und Apriori vs. Apriori+MAP+IUtA-PI.....	27
3.6.2 Analyse Apriori+MAP vs. Apriori+MAP+UtA-PI	29

3.7 Stärken, Limitationen und Erweiterungen der Forschungsarbeit	30
4 Schlussfolgerungen	32
5 Tabellenverzeichnis	33
6 Literaturverzeichnis	34
7 Anhang.....	40

1 Einleitung

1.1 Die Präeklampsie als hypertensive Schwangerschaftserkrankung

In den Industrienationen zeigen sich steigende Inzidenzen der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, speziell der Präeklampsie und Gestationshypertonie [1], welche für ca. 16% der schwangerschaftsassozierten maternalen Tode verantwortlich sind [2]. Die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen werden in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) definiert und klassifiziert. Eine neue S2k-Leitlinie ist unter Federführung von Schlembach et al. in Kooperation mit der österreichischen und schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2019 erschienen und hat die vorbestehende S1-Leitlinie von 2013 abgelöst [3, 4]. Gemäß dieser zählen u.a. die Gestationshypertonie, die Präeklampsie (früher EPH-Gestose), die Pfropfgestose und das HELLP-Syndrom zu den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen. Sie betreffen rund 6-8% aller Schwangerschaften [3]. Die Definitionen der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen der DGGG basieren u.a. auf den Empfehlungen der *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* [5]. Die Präeklampsie steht im Zentrum dieser Forschungsarbeit und soll daher nachfolgend im Hinblick auf die Entstehung, Screeningmöglichkeiten im ersten Trimenon, existierende Präventionsansätze und Therapie weiter beleuchtet werden. Übrige hypertensive Schwangerschaftserkrankungen werden der Vollständigkeit halber skizziert.

1.1.1 Definition und Inzidenz der Präeklampsie

Eine Präeklampsie tritt in rund 2-4% der Schwangerschaften in Westeuropa auf [6-8]. Durch die Novellierung der Leitlinie wurden die Definitionskriterien der Präeklampsie geweitet und an die Definitionen anderer internationaler Fachgesellschaften angepasst.

Eine Präeklampsie liegt nach aktuellen Leitlinien vor, wenn eine Gestationshypertonie oder eine vorbestehende Hypertonie (jeweils $>140/90$ mmHg) im Verlauf der Schwangerschaft mit mindestens einer der nachfolgenden neu aufgetretenen Organmanifestationen einhergeht, ohne dass diese einer anderen Ursache zugeordnet werden kann [4].

Als Organmanifestation der Niere zählt die Proteinurie. Diese ist definiert als ≥ 300 mg/24h Protein im Sammelurin oder bei ≥ 30 mg/mmol Protein/Kreatinin-Ratio im Spontanurin [4] und ist im Gegensatz zur vorherigen Leitlinie kein obligates Kriterium mehr. So ist auch ohne nachweisbare Proteinurie bei neu aufgetretenen Pathologika des hepatischen, pulmonalen,

hämатologischen, zentralnervösen oder plazentaren Systems (SGA/IUGR) von einer Präeklampsie auszugehen [4]. Neu ist ebenfalls der Stellenwert der präeklampsie-assoziierten Serummarker. So ist von einer Präeklampsie auszugehen, wenn bei einer diagnostizierten Hypertonie zusätzlich pathologische präeklampsie-assoziierte Serummarker vorliegen (z.B. SFlt-1/PlGF Ratio) [4].

1.1.2 Zeitliche Einteilung der Manifestationszeitpunkte der Präeklampsie

Der Symptomkomplex der Präeklampsie kann anhand des Manifestationszeitpunktes zeitlich unterschiedlich kategorisiert werden. Im klinischen Setting erscheint es sinnvoll, frühe von späten Formen zu unterscheiden, da insbesondere bei Ersteren erhebliche Risiken für den Fetus, z.B. durch eine Frühgeburt bei Entbindung vor der abgeschlossenen 37. SSW zu erwarten sind. Eine Entbindung vor der abgeschlossenen 34. SSW kann zudem respiratorische Komplikationen nach sich ziehen, da die Lungenreife und dortige Surfactantbildung des Fetus erst nach diesem Zeitpunkt abgeschlossen ist [9].

In Fachkreisen haben sich derweilen zwei zeitliche Einteilungen der Präeklampsie durchgesetzt:

1. Die Einteilung in eine früh-einsetzende (*early*) und eine spät-einsetzende (*late*) Präeklampsie, mit einem Cutoff bei abgeschlossener 34. SSW [10, 11].
2. Die Einteilung in eine *preterm* und *term* Präeklampsie, mit einem Cutoff bei abgeschlossener 37. SSW [12, 13].

1.1.3 HELLP-Syndrom und Eklampsie als Komplikationen der Präeklampsie

Bei einer laborchemischen Konstellation aus Hämolyse, erhöhten Transaminasen und einer Thrombozytopenie <100 G/l liegt ein HELLP-Syndrom vor [4]. In Studien wird weiterhin diskutiert, ob das HELLP-Syndrom eine schwere Form der Präeklampsie ist oder eine eigene Erkrankung darstellt [14]. Nach Novellierung der Präeklampsiedefinition der DGKG wird das HELLP Syndrom als Komplikation der Präeklampsie verstanden. Die Diagnosestellung einer Präeklampsie bei einer hypertensiven Schwangeren mit HELLP Syndrom ist demnach möglich [4].

Eine Eklampsie liegt vor, wenn im Verlauf einer Schwangerschaft tonisch-klonische Krampfanfälle auftreten, die keiner anderen Ursache zuzuordnen sind, wie z.B. einer bekannten Epilepsie [4]. Die Eklampsie ist eine Komplikation der Präeklampsie, somit kann die Diagnose einer Präeklampsie bei einer hypertensiven, eklamptischen Schwangeren nach neuer Definition ebenfalls gestellt werden.

1.1.4 Pathophysiologie der Präeklampsie

Die Pathophysiologie der Präeklampsie ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschung [15, 16]. Eine gestörte Plazentation [17-19], plazentare Gefäßerkrankungen [20], endotheliale Dysfunktion [21, 22], eine uteroplazentare Ischämie [23, 24], eine erhöhte Insulinresistenz [25, 26], mütterliche chronische Inflammation [27] und eine Dysbalance angiogener und antiangiogener Faktoren [28-30] spielen für die Pathophysiologie eine wesentliche Rolle.

Ein bis heute bedeutender Ansatz ist die 2-Phasen-Theorie der Pathophysiologie der Präeklampsie. Diese wurde 1991 von Redman et al. eingeführt, seither fortlaufend modifiziert und bezieht sich nach aktuellem Kenntnisstand primär auf die Form der früh-einsetzenden Präeklampsie [31, 32]. In seiner Habilitationsschrift hat Stefan Verlohren den aktuellen Stand der 2-Phasen-Theorie erforscht und die zwei Phasen wie folgt charakterisiert [33]:

1. Phase 1: Lokaler Prozess, in dem eine fehlerhafte Invasion des Trophoblasten zu einer Hypoxie der Placenta führt. Dies geschieht im 1. und 2. Trimenon.
2. Phase 2: Generalisierte, endotheliale Dysfunktion, wodurch klinisch eine Hypertonie und Proteinurie manifest werden [22].

Von der dysfunktionalen Placenta freigesetzte Serumfaktoren bilden nach aktuellem Forschungsstand das Bindeglied zwischen beiden o.g. Phasen. Eine erhöhte Ausschüttung des löslichen VEGF-Rezeptor-1 (sFlt-1) mit antiangiogener Wirkung führt über eine Blockierung des VEGF/PlGF zu einer Störung der Gefäßhomöostase und folglich zu einer endothelialen Dysfunktion [22, 33]. Dies führt u.a. zu einer Dysfunktion der renalen glomerulären Kapillaren und des Vasotonus, was sich wiederum als Proteinurie und Hypertonie klinisch manifestiert.

Ness und Roberts nahmen bereits 1996 an, dass die Präeklampsie ein Symptomkomplex ist, welcher auf unterschiedlichen Ursachen beruht. Daher beschrieben sie zwei Unterformen [34]:

1. Eine „plazentare“ Form, die das Resultat einer verminderten Durchblutung der Plazenta ist und primär mit einer früh-einsetzenden Präeklampsie und IUGR/SGA einhergeht.
2. Eine „maternale“ Form, die auf mütterlichen Vorerkrankungen beruht, die mit einer maternalen systemischen Inflammation vergesellschaftet sind. Hierunter sind der Diabetes Mellitus, eine vorbestehende Hypertonie, Adipositas oder Autoimmunerkrankungen zu nennen [31, 34]. Diese Form führt hingegen primär zu einer spät-einsetzenden Präeklampsie und normalgewichtigen Feten.

Xiong et al. konnten 2002 in einer retrospektiven Kohortenstudie mit rund 97.000 Patientinnen bestätigen, dass eine früh-einsetzende Präeklampsie mit einer fetalen Wachstumsrestriktion assoziiert ist, eine spät-einsetzende Präeklampsie jedoch nicht [35].

1.2 Screening auf Präeklampsie im ersten Trimenon

Das Präeklampsiescreening im ersten Trimenon findet zwischen der 11+0 und 13+6 SSW statt. Es dient der Entscheidungsfindung für die Einleitung primärprophylaktischer Maßnahmen. Das Screening wird in Deutschland derzeit nicht flächendeckend eingesetzt, jedoch wird es zur Komplettierung des Ersttrimesterscreening u.a. in pränataldiagnostischen Zentren angeboten.

1.2.1 Motivation und Hintergrund des Präeklampsiescreenings

Die Entwicklung einer Präeklampsie kann für Mutter und Kind schwerwiegende gesundheitliche bis letale Folgen haben. Eine maternale Gefährdung besteht durch hypertensive Entgleisungen, nephrologische, pulmonologische, hepatische, hämatologische und zentralnervöse Dysfunktionen und deren Komplikationen[4]. Ebenso besteht das Risiko der Ausbildung eines HELLP-Syndroms oder des Erleidens von tonisch-klonischen Anfällen im Rahmen einer Eklampsie. Ein fetales Risiko besteht in Wachstumsrestriktionen (SGA/IUGR) oder in einem intrauterinen Fruchttods infolge einer dysfunktionalen Placenta[4]. Im Falle einer Entbindung <34+0, bzw. per definitionem <37+0 SSW, dominieren fetalerseits die Komplikationen der Frühgeburtlichkeit. Hierunter zählen u.a. das Atemnotsyndrom, eine nekrotisierende Enterokolitis, Hirnblutungen, eine Sepsis, Apnoen und Bradykardien [36].

Ist eine Präeklampsie bereits manifest, so sind die Handlungsspielräume eingeschränkt und eine Hospitalisierung indiziert [4]. Die Beendigung der Schwangerschaft gilt derzeit als einzige kausale Therapie der Präeklampsie. Dabei muss im klinischen Setting, unter Risikoabwägung von Komplikationen fetalerseits durch die Frühgeburt und einer dysfunktionalen Placenta und Komplikationen maternalerseits durch die Präeklampsie, der „bestmögliche“ Zeitpunkt der Entbindung bestimmt werden. Unter stationären Bedingungen steht die klinische fetomaternale Überwachung im Vordergrund. Dies folgt der Zielsetzung, eine Prolongation der Schwangerschaft zu erreichen, gleichzeitig jedoch etwaige fetomaternale Zustandsverschlechterungen frühzeitig zu erkennen. Eine Prolongation ist unter Berücksichtigung des fetomaternalen Zustands bis zur abgeschlossenen 34. SSW indiziert [4]. Bei Präeklampsien, die sich nach vollendeter 34. SSW manifestieren, ist die Entscheidung einer Entbindung vom Schweregrad der Präeklampsie abhängig. Eine Prolongation der Schwangerschaft über die abgeschlossene 37. SSW hinaus wird hingegen nicht empfohlen [4].

Zur Minimierung maternalen Komplikationen u.a. einer Eklampsie, stehen die Applikation von Antihypertensiva und die prophylaktische Gabe von Magnesiumsulfat als symptomatische Therapien zur Verfügung [4]. In einer multizentrischen, randomisierten Placebo-kontrollierten Studie, der Magpie Trial, konnte gezeigt werden, dass das Risiko einer Eklampsie bei Patientinnen mit einer manifestierten Präeklampsie durch die Gabe von Magnesiumsulfat halbiert werden kann – Senkung der Inzidenz von 1,9% auf 0,8% [37, 38].

Die Apherese bei Patientinnen mit manifestierter Präeklampsie gilt derzeit als vielversprechender Therapieansatz, welcher jedoch aktuell ausschließlich in Studien praktiziert wird. U.a. besteht noch keine Einigkeit darüber, welche Apherese im Speziellen für eine solche Therapie geeignet ist [39]. Zum einen gibt es Hinweise, dass die Elimination des sFlt-1, zu einer signifikanten Verlängerung der Schwangerschaft bei sehr frühen Formen der Präeklampsie führt [40, 41]. Zum anderen gilt die Elimination verschiedener Lipoproteine als erfolgsversprechend [42, 43].

1.2.2 Ziele und Anforderungen des Präeklampsiescreenings

Wie gezeigt werden konnte, sind die Therapiemöglichkeiten im Falle einer manifesten Präeklampsie begrenzt. Die Prävention der Erkrankung über ein zielgerichtetes Screening ist ergo von zentraler Bedeutung. Ziel dieses Screening ist es, Schwangere mit einem hohen Risiko für eine *preterm* Präeklampsie zu identifizieren, damit diese von präventiven Maßnahmen profitieren und im weiteren Verlauf der Schwangerschaft engmaschiger im Hinblick auf eine sich manifestierende Präeklampsie gemonitort werden können [44].

Ein robuster Screeningtest sollte Patientinnen mit einem hohen Risiko sicher erkennen, somit eine hohe Detektionsrate (DR) mit einer vertretbaren falsch-positiv Rate (FPR) erbringen [45, 46]. Durch die Verhinderung der Erkrankung bei Hochrisikopatientinnen und die Vermeidung von überflüssigen Präventionsmaßnahmen bei Patientinnen mit geringem Risiko trägt ein guter Screeningtest zu einer Reduktion des Aufwands im Gesundheitssystem bei [46].

1.2.3 Maternale Risikofaktoren als Screening Bestandteile

Für das Auftreten einer Präeklampsie sind diverse anamnestische und schwangerschaftsassozierte Risikofaktoren bekannt. Hierauf basieren die derzeitigen Screeningalgorithmen des Ersttrimesterscreenings. Nachfolgend sollen die für diese Studie relevanten Risikofaktoren und deren Einflüsse auf die Entstehung einer Präeklampsie erläutert werden.

1.2.3.1 Eigenanamnese einer Präeklampsie / Parität

Für Patientinnen, die durch eine Präeklampsie in einer vorausgegangenen Schwangerschaft vorbelastet sind, besteht ein relatives Risiko von 7,2 bis 8,4 eine Präeklampsie in der Folgeschwangerschaft zu entwickeln [47, 48]. Dieser Risikofaktor ist einer der stärksten anamnestischen Risikofaktoren. Nulliparität als Risikofaktor zeigt ein relatives Risiko von 2,1 bis 2,9 für das Entwickeln einer Präeklampsie [47-49]. Das geringste Risiko für eine Präeklampsie zeigen Patientinnen mit einer zuvor durchlaufenen Schwangerschaft ohne Präeklampsie. Dies konnte in einer prospektiven Kohortenstudie mit rund 764.000 Teilnehmerinnen gezeigt werden [50]. Die Ergebnisse werden durch eine weitere Studie mit 120 Patientinnen, die bereits eine früh-einsetzende Präeklampsie erlitten haben, bestätigt. Diese verdeutlicht, dass rund 25% der Patientinnen in der Folgeschwangerschaft erneut eine Präeklampsie erleiden [51]. Folglich erscheint es sinnvoll, eine vorausgegangene Präeklampsie als Risikofaktor in die Screeningalgorithmen zu integrieren.

1.2.3.2 Familienanamnese einer Präeklampsie

Bei einer positiven Familienanamnese (Mutter oder Schwester mit manifestierter Präeklampsie) besteht für die Schwangere ein 2,9 bis 3,4 faches Risiko, selbst eine Präeklampsie zu erleiden [47, 52]. In einer prospektiven Kohortenstudie von rund 370 Patientinnen konnte zudem gezeigt werden, dass eine Primigravida mit positiver Familienanamnese ein um das Vierfache erhöhtes Risiko für eine schwere Präeklampsie besitzt [52]. Auch hier scheint eine Implementierung der Familienanamnese in das Screening auf eine Präeklampsie sinnvoll.

1.2.3.3 Adipositas

Als ein weiterer maternaler Risikofaktor zählt ein erhöhter maternaler BMI, welcher mit einem erhöhten Risiko einer Präeklampsie einhergeht. So kann bei einem BMI ≥ 30 von einem relativen Risiko von ca. 2,1 bis 4,1 ausgegangen werden [47, 48, 53-55]. In einer Metaanalyse von 29 prospektiven Kohortenstudien mit insgesamt fast 2 Mio. Teilnehmerinnen konnten Wang et al. zeigen, dass das Risiko mit zunehmendem Grad der Adipositas steigt: Die Odds Ratios (OR) übergewichtiger, adipöser und stark adipöser Frauen betragen jeweils rund 1,7, 2,9 und 4,1 [55]. In Bezug auf eine schwere spät-einsetzende Präeklampsie zeigen die Ergebnisse der retrospektiven Kohortenstudie von Durst et al. ein erhöhtes Auftreten ebendieser bei Patientinnen mit einem BMI >25 [56]. Es erscheint daher sinnvoll, den BMI als kontinuierliche Variable mit in das Screening auf eine spät-einsetzende Präeklampsie einfließen zu lassen.

1.2.3.4 Diabetes Mellitus

Ein vorbestehender Diabetes Mellitus zählt ebenfalls als Risikofaktor für eine Präeklampsie und erhöht das Risiko auf das bis zu 3,7-fache [47, 48]. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass

sich sowohl die Pathophysiologie als auch die Risikofaktoren der Präeklampsie und des Diabetes Mellitus ähneln [57]. Zudem gibt es Evidenz, dass Frauen mit stattgehabter Präeklampsie in der Folge ein 3-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ-2 Diabetes Mellitus haben [58].

1.2.3.5 Weitere maternale Vorerkrankungen

Zu den relevanten Vorerkrankungen zählen insbesondere das Antiphospholipidsyndrom, eine vorbestehende chronische Hypertonie sowie der systemische Lupus erythematoses.

Das Vorliegen eines Antiphospholipidsyndroms bedingt nebst der positiven Eigenanamnese einer Präeklampsie eines der höchsten relativen Risiken. In einem Review von über 50 Kohortenstudien konnten Duckitt et al. zeigen, dass das relative Risiko einer Präeklampsie bei Vorliegen eines APLS bei 9,7 liegt [47]. Darüber hinaus konnte in einer Metaanalyse von rund 90 großen Kohortenstudien mit einem Studienkollektiv von insgesamt rund 25 Mio. Teilnehmerinnen gezeigt werden, dass Schwangere mit vorbestehendem APLS mit 17,3% eine deutlich erhöhte Präeklampsie-Rate im Vergleich zum Durchschnitt aufwiesen [48].

Das relative Risiko an einer Präeklampsie zu erkranken liegt bei Patientinnen mit einer chronischen Hypertonie bei 2,4 bis 5,1 [47, 48], bei Patientinnen mit einem SLE bei rund 2,5 [48].

1.2.3.6 Maternales Alter

Mit zunehmendem maternalem Alter erhöht sich das Risiko einer Präeklampsie. Studien zeigen, dass bereits bei einem maternalem Alter von ≥ 35 Jahren die Risikoneigung, verglichen mit jüngeren Patientinnen, rund 1,2 bis 1,5 -fach so hoch ist [48, 59, 60]. Ein maternales Alter ≥ 40 ist mit einer 1,5 bis 2,0-fachen Präeklampsierate assoziiert [47, 48, 60]. Es erscheint daher sinnvoll, das Alter als kontinuierliche Variable mit in die Risikoberechnung einfließen zu lassen.

1.2.3.7 Maternale Ethnizität

Im Hinblick auf die Ethnizität haben Patientinnen mit einer afrokaribischen und einer südasiatischen Herkunft ein erhöhtes Risiko an einer Präeklampsie zu erkranken. Das Risiko einer Patientin mit afrokaribischer Herkunft ist rund doppelt so hoch im Vergleich zu einer kaukasischen Patientin (RR 2,4 [61] bzw. OR 1,3 bis 2,0 [62]). Das Risiko einer Patientin mit südasiatischer Herkunft im Vergleich zu einer kaukasischen Patientin rund 1,3 -fach so hoch [57]. Die Ethnizität ist folglich als Risikomarker, insbesondere in Kollektiven mit hoher ethnischer Diversität von zentraler Bedeutung und die Integration als Screening Bestandteil daher sinnvoll.

1.2.4 Biophysikalische und biochemische Marker als Screening Bestandteile

Neben den o.g. anamnestischen Risikofaktoren haben sich auch die biophysikalischen Marker MAP und UtA-PI sowie die maternalen Serummarker PAPP-A und PlGF als aussagekräftige Risikoindikatoren erwiesen. Aus diesem Grund bietet sich eine Integration dieser Marker als kontinuierliche Variablen in das Screening an.

Die o.g. Marker sind von einer Vielzahl an Cofaktoren abhängig. Um den Einfluss dieser Faktoren berücksichtigen zu können, werden die Werte des MAP, UtA-PI, PAPP-A und PlGF für das Screening adjustiert und in MoM-Werten (*Multiples of the Median*) ausgedrückt [63-65]. Bei Patientinnen, die eine Präeklampsie erleiden, ist die Abweichung dieser MoM-Werte von den MoM-Normalwerten umso größer, je früher die Präeklampsie manifest wird. Dies bedingt eine höhere Aussagekraft der Marker im Screening der früh-einsetzenden im Vergleich zum Screening der spät-einsetzenden Präeklampsie [64, 66-69]. Nachfolgend werden o.g. Marker und deren Einfluss auf das Risiko sowie die Bedeutung für die vorliegende Forschungsarbeit beleuchtet.

1.2.4.1 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)

In Schwangerschaften, die im Verlauf von einer Präeklampsie betroffen sind, zeigt sich bereits im ersten Trimenon ein erhöhter MAP bzw. MAP MoM [64, 70, 71]. Er ist ein wesentlicher Bestandteil des Screenings auf Präeklampsie sowie des Monitorings von Hochrisikopatientinnen und wird aus diastolischem und systolischem Blutdruck berechnet ($\text{MAP} = 2/3 \text{ diastolischer Blutdruck} + 1/3 \text{ systolischer Blutdruck}$).

Die Höhe des MAP variiert in Abhängigkeit der Patientencharakteristika:

- Erhöhter MAP bei Frauen mit erhöhtem BMI oder Alter, positiver Eigen- oder Familienanamnese der Präeklampsie, chronischer Hypertonie, Diabetes mellitus [70].
- Erniedrigter MAP bei Frauen die bereits ein Kind entbunden haben, fehlender Eigenanamnese der Präeklampsie, bei Raucherinnen und bei Frauen afrokaribischer Herkunft [70].

Die Untersuchung des Markers MAP ist für die vorliegende Forschungsarbeit von zentraler Bedeutung. Dies ist durch die hohe Effizienz des MAP zu begründen. Der Marker ist mit geringem Aufwand kostengünstig zu erheben und bedingt gleichzeitig, in Kombination mit vorangegangenen anamnestischen Markern, eine hohe Steigerung der Aussagekraft des Präeklampsiescreenings. So konnten Poon et al. eine Steigerung der DR einer spät-einsetzenden Präeklampsie um rund 10% durch die Hinzunahme des MAP im Vergleich zu einem rein

anamnestischen Screening nachweisen (DR rein anamnestisch 41,4% vs. kombiniert 52,3%; FPR 10%) [72].

1.2.4.2 Pulsatilitätsindex der Aa. uterinae (UtA-PI)

Der dopplersonographisch ermittelte Pulsatilitätsindex der *Aa. uterinae* bildet einen weiteren wichtigen biophysikalischen Marker im Screening auf Präeklampsie. In unauffälligen Schwangerschaften ist der UtA-PI niedrig und nimmt mit zunehmendem Gestationsalter ab. In Schwangerschaften die von einer Präeklampsie betroffen sind zeigt sich bereits zum Zeitpunkt des ersten Trimenon ein erhöhter UtA-PI MoM [71]. Er wird durch die Cofaktoren maternales Alter, maternales Gewicht, die Ethnizität sowie die positive Eigenanamnese einer Präeklampsie beeinflusst [63].

Insbesondere in Kombination mit dem MAP bedingt der UtA-PI eine weitere Steigerung der Aussagekraft des Präeklampsiescreenings. Aus diesem Grund ist auch der UtA-PI von zentraler Bedeutung für unsere Forschungsarbeit. Die Eigenschaften des UtA-PI als effizienten Marker konnten Poon et al. zeigen. Ihnen war es möglich, eine Steigerung der DR um weitere knapp 5% durch die Hinzunahme des UtA-PI im Vergleich zu einem Screening basierend auf Anamnese und MAP nachzuweisen (DR Anamnese + MAP 52,3% vs. Anamnese + MAP + UtA-PI 57,0%; FPR 10%) [73].

1.2.4.3 PAPP-A und PIGF

In der von uns durchgeführten Studie haben PAPP-A und PIGF in der Risikoberechnung der spät-einsetzenden Präeklampsie keine Relevanz, da sich unsere Studie auf den Teilaspekt des Screenings mit einfach zu erhebenden und kostengünstigen Markern fokussiert. Aufgrund der Relevanz in Forschung und Klinik seien sie nachfolgend kurz erläutert.

PAPP-A ist neben dem β -HCG ein etablierter biochemischer Marker im ETS auf die Trisomien 21, 18 und 13 [57]. In Schwangerschaften, die im Verlauf eine Präeklampsie entwickeln, ist der maternale Serummarker PAPP-A und PAPP-A MoM im ersten Trimenon erniedrigt [67, 71]. Dies wird von einer Metaanalyse unterstrichen, welche 32 Studien und insgesamt rund 175.000 Patientinnen umfasste. Die Studienergebnisse zeigen, dass ein erniedrigtes PAPP-A (<5.Perzentile) im ersten Trimenon mit einer im Verlauf der Schwangerschaft einsetzenden Präeklampsie korreliert (OR 1.94) [74].

Eine Vielzahl an Studien konnte zeigen, dass bei Patientinnen die im Verlauf der Schwangerschaft eine Präeklampsie erleiden werden, PIGF und PIGF MoM bereits im ersten Trimenon erniedrigt sind und sich als verlässliche Marker im Screening zeigen [71, 75-77]. Seitdem der neue Serummarker PIGF zur Verfügung steht, hat das PAPP-A in der

Risikoberechnung im Rahmen des ETS an Bedeutung verloren. Steht der Marker PIGF und/oder UtA-PI nicht zur Verfügung so kann PAPP-A zur Verbesserung der Screeningperformance in die Risikoberechnung mit einbezogen werden [57].

1.2.5 Empfehlungen relevanter Fachgesellschaften zum frühen Präeklampsiescreening

Aktuell besteht kein einheitliches internationales Vorgehen in Bezug auf das Präeklampsiescreening sowie heterogene Aussagen bezüglich dessen klinischer Relevanz. Nachfolgend sollen die Empfehlungen relevanter Fachgesellschaften erläutert werden. Dabei ist insbesondere die Initiative der FMF UK und deren entwickelter Screening-Algorithmus hervorzuheben.

1.2.5.1 Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Die DGGG nimmt in der neuen S2k Leitlinie zur Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen Stellung zum Präeklampsiescreening. Diese führt auf, dass zur Risikoabschätzung im I. oder II. Trimenon die Erhebung der maternalen Anamnese / Risikofaktoren, die Messung des mittleren arteriellen Blutdrucks, die Erhebung von biochemischen Markern und die Dopplersonographie der Aa. uterinae erhoben werden können und hebt die dadurch erlangten Vorteile einer gezielten Initiierung prophylaktischer Maßnahmen und intensivierten Überwachung von high risk Patientinnen hervor [4]. Gleichwohl merkt die DGGG an, dass kein aussagekräftiger alleiniger Test zur sicheren Früherkennung zur Verfügung steht. Obwohl einschlägige Studien mit robusten Detektionsraten aufgeführt werden, wird keine explizite Empfehlung zur flächendeckenden Durchführung des Screenings ausgesprochen [4].

1.2.5.2 Die FMF UK und deren Screeningalgorithmen zur Risikoberechnung im ersten Trimenon

Aus Sicht der FMF UK ist ein Screening auf Präeklampsie sinnvoll. Dieser Rationale folgend stellt die FMF UK seit 2010 eine Erweiterung des ETS, in Form eines integrierten Screeningalgorithmus zur Risikoberechnung einer Präeklampsie zur Verfügung. Der benötigte Algorithmus ist kostenfrei nutzbar und wird Anwendern online zur Verfügung gestellt (<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>) [78]. Der Algorithmus basiert auf maternalen Charakteristika und medizinischer Anamnese. Fakultativ können die Marker MAP, UtA-PI, PAPP-A und PIGF in die Risikoberechnung miteinbezogen werden [65]. Der aktuelle Algorithmus wird stetig weiterentwickelt und basiert auf zahlreichen einschlägigen Studien, welche unter dem Abschnitt „Aktuelle Forschung zum Präeklampsiescreening“ näher erläutert werden.

1.2.5.3 Die International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)

In 2019 wurde durch die FIGO eine Initiative zum Kampf gegen die Präeklampsie begonnen. Im Zentrum steht das frühe Präeklampsiescreening und die Prävention. In diesem Rahmen verfassten Poon et al. 2019 im Namen der FIGO einen Leitfaden für das frühe Screening und die Prävention einer Präeklampsie [57]. Hiernach rät die FIGO zu einem flächendeckenden, weltweiten Einsatz des Präeklampsiescreenings im Rahmen des ETS, angepasst an die regionalen Möglichkeiten:

„FIGO encourages all countries and its member associations to adapt and promote strategies to improve access to prenatal services and encourage early booking. FIGO encourages all countries and its member associations to ensure that risk assessment and resource-appropriate testing for preterm pre-eclampsia become an integral part of routine first-trimester evaluation protocol offered at all maternal health services”[57].

Das Screening auf eine *preterm* Präeklampsie soll anhand des Algorithmus der FMF UK erfolgen [78] und möglichst maternale Charakteristika, MAP, PIGF und UtA-PI kombinieren. Als „Minimum“ an verwendeten Parametern wird die Kombination von maternalen Charakteristika und MAP empfohlen [57]. Der Serummarker PAPP-A kann in die Risikoberechnung einbezogen werden, wenn dieser im Rahmen des ETS auf fetale Aneuploidien ohnehin vorliegt [57]. Als Cutoff für ein hohes Risiko einer *preterm* Präeklampsie und somit als Indikation zur Präeklampsieprophylaxe gelten Risikowerte ab 1:100 [57].

1.2.5.4 Weitere relevante Fachgesellschaften

Der Vollständigkeit halber sei die amerikanische Guideline zu hypertensiven Schwangerschaften (*Practice Bulletin No. 202; 2019*) des *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* [79], sowie die englische Guideline zur Diagnose und Management der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (2010/2019) des *National Institute of Health and Care Excellence (NICE)*, UK [80, 81] erwähnt. Diese Guidelines sind sowohl in der Forschung als auch in der internationalen Praxis relevant und empfehlen derzeit eine Entscheidungsfindung der Indikation einer Aspirinprophylaxe basierend auf einem rein anamnestischen Screening. Für weitere Details sei auf die relevanten Guidelines der Fachgesellschaften verwiesen.

1.2.6 Aktuelle Forschung zum frühen Präeklampsiescreening

Im Rahmen der aktuellen Forschung haben sich maternale Charakteristika und die Marker MAP, UtA-PI, PAPP-A und PIGF als relevante Screening Parameter im frühen Präeklampsiescreening etabliert.

Unter der Reihe „*Hypertensive Disorders in Pregnancy*“ veröffentlichten Poon et al. im Zeitraum von 2009 bis 2011 diverse Studien unter Förderung der FMF UK, in welchen Risikoalgorithmen für das Präeklampsiescreening entwickelt wurden (s.o.) [72, 73, 82-84]. Die veröffentlichten Risikoalgorithmen basieren auf rein anamnestischen Markern und wurden stufenweise um biophysikalische und -chemische Marker erweitert. Die Ergebnisse zeigen einen Anstieg der DR auf bis zu rund 95% für eine früh-einsetzende Präeklampsie (Anamnese, MAP, UtA-PI und PAPP-A) und einer DR von 57% für eine spät-einsetzende Präeklampsie (Anamnese, MAP und UtA-PI) bei einer FPR von 10% [72, 73, 83, 84]. In unserer Studie nutzen wir diese Algorithmen von Poon et al. zur Risikoberechnung der spät-einsetzenden Präeklampsie.

In darauffolgenden Studien unter Förderung der FMF UK wird ein neues Modell des Symptomkomplexes der Präeklampsie benutzt. Grundannahme ist hierbei, dass alle Frauen im Verlauf einer Schwangerschaft eine Präeklampsie erleiden würden, wenn sich die Schwangerschaft auf unbestimmte Zeit fortsetzen würde [85]. Die klinische Manifestation einer Präeklampsie hängt einerseits von der Geschwindigkeit der Entwicklung der Erkrankung ab. Daneben davon, ob die Patientin zu diesem Zeitpunkt bereits entbunden hat [85]. Die aktuellste Studie, die auf der o.g. Annahme basiert, ist eine prospektive Screening Studie von O’Gorman et al. 2016 mit rund 35.900 Schwangeren. Eine Übersicht der Studienergebnisse ebendieser ist in Tabelle 1 zu finden [12]. Dargestellte Daten bilden den aktuellen Forschungsstand bezogen auf die Entwicklung des Screeningalgorithmus ab.

Tabelle 1: Vergleich der DR unterschiedlicher Marker Kombinationen (FPR 10%) im frühen Präeklampsiescreening nach O’Gorman et al. 2016 [12]

kombinierte Marker	<32 SSW	< 37+0 SSW	>37+0 SSW
Maternale Charakteristika	53%	49%	38%
plus			
MAP	65%	59%	43%
MAP, UtA-PI	80%	70%	44%
MAP, UtA-PI, PAPP-A	83%	70%	45%
MAP, UtA-PI, PIGF	89%	75%	47%
MAP, UtA-PI, PIGF, PAPP-A	89%	75%	48%

In einer prospektiven multizentrischen Ersttrimesterstudie zum Screening auf Präeklampsie in fünf verschiedenen europäischen Ländern mit rund 8.800 Schwangeren untersuchten O’Gorman et al. die externe Validität des vorbeschriebenen Screeningalgorithmus [12, 13]. Das Screening bestehend aus Anamnese, MAP, UtA-PI und PIGF ergab eine DR von 100% für das Auftreten einer Präeklampsie <32 SSW, 75% für eine *preterm* Präeklampsie und 43% für eine *term* Präeklampsie, bei einer FPR von 10% [13]. Des Weiteren verglichen O’Gorman et al. anhand desselben Kollektivs 2017 die Performance des aktuellen FMF-UK Screening Algorithmus mit der Performance der Screenings laut *NICE Guidelines* und *ACOG Recommendations*. Dabei konnte gezeigt werden, dass der FMF-Algorithmus mit Kombination aus Anamnese, MAP, UtA-PI und PIGF in der Detektion einer Präeklampsie in Rahmen des ETS den Detektionsraten der *NICE Guidelines* und *ACOG Recommendations* deutlich überlegen ist [86].

Zur Prüfung der externen Validität der Screening Algorithmen der FMF UK führten Park et al. (2013) eine retrospektive Analyse eines ETS Kollektivs mit rund 3.100 Schwangeren durch. In ihren Ergebnissen konnten sie eine DR von rund 92% der früh-einsetzenden Präeklampsie und eine DR von rund 35% einer spät-einsetzenden Präeklampsie (10% FPR) erreichen [87]. Hierzu nutzten Sie eine Kombination aus anamnestischen Charakteristika und den Markern MAP und UtA-PI. Durch die Hinzunahme des Markers PAPP-A konnte in den Fällen der früh-einsetzenden Präeklampsie keine signifikante Verbesserung der DR erzielt werden. Für die spät-einsetzende Präeklampsie liegen keine Ergebnisse vor [87]. Aufgrund einer inhaltlichen Nähe in der Zielsetzung der Forschungsarbeit von Park et al., werden die Ergebnisse auch in der Diskussion näher beleuchtet.

1.3 Prävention der Präeklampsie

Wie o.g. ist eine Früherkennung einer *preterm* Präeklampsie wesentliches Ziel des Screenings im ersten Trimenon, um hierdurch zu einem möglichst frühen Zeitpunkt präventive Maßnahmen einleiten zu können. Insgesamt sind die Präventionsmaßnahmen bei einer Präeklampsie begrenzt. Diskutiert werden u.a. präventive Effekte von Heparin, Vitamin D, Kalzium, Magnesium, Selen oder Fischöl, nach aktuellem Kenntnisstand gibt es zur Effektivität dieser Präventionsmaßnahmen jedoch keine belastbaren Studiendaten und daher werden diese von der DGGG derzeit nicht empfohlen [4].

Bereits 1979 fanden Crandon et al. erste Hinweise darauf, dass die Gabe von Aspirin zu einer reduzierten Rate an Präeklampsien führte [88]. Die Gabe von niedrigdosiertem Aspirin ist auch basierend auf letzter Evidenz weiterhin die einzige effektive Prävention – wenngleich bisher

Uneinigkeit darüber besteht, wie genau Aspirin das Risiko einer Präeklampsie mindert [46]. Auf die präventive Aspiringabe soll nachfolgend genauer eingegangen werden.

1.3.1 Risikospezifische Aspirinprophylaxe

Bis zur 2017 veröffentlichten ASPRE Studie von Rolnik et al. bestand im wissenschaftlichen Diskurs Uneinigkeit über die Effektivität der Aspirin-Prophylaxe. Auf diese Diskussion, basierend auf vorangegangenen Studien mit konträren Ergebnissen, sei verwiesen, auf eine detaillierte Darstellung der Studienergebnisse wird unter Wesentlichkeitsgesichtspunkten jedoch verzichtet [89-92].

Die o.g. ASPRE Studie, ist eine multizentrische, doppelt-verblindete Placebo-kontrollierte Studie zur Untersuchung des Nutzens einer niedrigdosierten Aspirinprävention bei 1.776 Hochrisikopatientinnen (entsprechend dem Algorithmus von Akolekar et al. zur Detektion einer *preterm* Präeklampsie [69], bei einem Cutoff >1:100) [93]. In der Studie konnte gezeigt werden, dass eine präventive, abendliche Gabe von 150mg/d Aspirin beginnend in der 11-14. SSW bis zur 36. SSW zu einer Verringerung der Inzidenz der *preterm* Präeklampsie um 62% und der frühen Präeklampsie um 82% führt [93]. Eine signifikante Prävention der *term* Präeklampsie konnte nicht nachgewiesen werden [94]. Der präventive Effekt ist abhängig von der Compliance der Patientinnen und zeigt sich bei Patientinnen mit chronischer Hypertension weniger ausgeprägt [95, 96].

Die DGGG und die FIGO folgen der Empfehlung der ASPRE Studie und raten in ihren Leitlinien zu einer präventiven Aspiringabe bei Hochrisikopatientinnen, gemäß dem ASPRE Protokoll [4, 57].

1.3.2 Universelle Aspirinprophylaxe

Eine universelle Aspirinprophylaxe wird ebenfalls diskutiert. Aktuelle Forschungsarbeiten raten hiervon jedoch ab [46]. Wesentlich für die Begründung ist, dass aktuell keine umfassenden Langzeitergebnisse für diese Indikation der Aspiringabe vorliegen. Zudem ist kritisch anzumerken, dass eine universelle Aspirinprophylaxe die absoluten Fallzahlen an Patientinnen mit eventuellen Nebenwirkungen erhöhen würde. Wie o.g. ist die Effektivität der Präeklampsieprophylaxe maßgeblich von der Compliance der Patientinnen beeinflusst. Eine universelle Anwendung würde sich durch ein fehlendes Risikobewusstsein negativ auf die Compliance auswirken, ergo eine Reduktion der Effektivität der Präeklampsieprophylaxe bedingen. Dieser Auffassung folgend, raten sowohl die DGGG als auch die FIGO in ihren Leitlinien von einer universellen Aspirinprophylaxe ab [4, 57].

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Es konnte gezeigt werden, dass dem frühen Präeklampsiescreening und der damit einhergehenden Prophylaxe in Ermangelung einer wirkungsvollen Therapie der Präeklampsie eine besondere Bedeutung zu Teil wird. Entgegen dieser Bedeutung wird in Deutschland aktuell kein flächendeckendes Screening auf Präeklampsie im Zeitraum des ETS praktiziert. Ein solches Screening steht Patientinnen jedoch im Rahmen einer Selbstzahlerleistung zur Verfügung. Ebenfalls existieren aktuell keine deutschen Studien, die sich auf die Evaluation des frühen Präeklampsiescreenings fokussieren.

Aus vorangegangenen Gründen ist ein wesentliches Ziel dieser Forschungsarbeit, anhand eines deutschen Kollektivs das frühe Screening auf Präeklampsie, anhand verschiedener Risikoalgorithmen für die spät-einsetzende Präeklampsie zu evaluieren. Ein zentraler Fokus liegt dabei auf einem Teilaspekt des Screenings, welcher einfache Parameter, wie mütterliche Faktoren und kostengünstige klinische Messungen, ins Zentrum dieser Forschungsarbeit stellt.

Darüber hinaus werden auch in Deutschland für das frühe Präeklampsiescreening Risikoalgorithmen der FMF UK benutzt, welche in den dortigen Patientenkollektiven generiert wurden. Es ist begründet anzunehmen, dass sich die ethnischen und soziodemographischen Merkmale unseres Kollektivs von denen des britischen Generatorkollektivs unterscheiden. Ein weiteres Ziel der Forschungsarbeit ist es daher zu prüfen, ob die britischen Detektionsraten in Bezug auf den o.g. Teilaspekt des Screenings reproduziert werden können.

Zudem ist es Ziel dieser Studie, die benutzten Algorithmen untereinander zu vergleichen und auf deren Konkordanz zu überprüfen. Im Falle von diskordanten Testergebnissen soll untersucht werden, welche Einflussfaktoren ursächlich für Diskordanzen sind, um hierdurch ein Risikokollektiv für falsch-negative Testergebnisse herauszufiltern. Hierdurch kann eine Aussage darüber getroffen werden, welches Subkollektiv von der Hinzunahme weiterer Risikomarker in den Algorithmen profitiert.

Übergeordnetes Ziel ist es somit, Ansätze zu einer Verbesserung bestehender Screening-Algorithmen aufzuzeigen und zu einer Weiterentwicklung dieses Teilaspektes des Screenings sowie dem wissenschaftlichen Diskurs in diesem Bereich beizutragen.

Ein positives Ethikvotum zur vorliegenden Forschungsarbeit wurde durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Nummer 5681 erteilt.

2 Publierte Originalarbeit [97]

Concordance-analysis and evaluation of different diagnostic algorithms used in first trimester screening for late-onset preeclampsia. Schaller S, Knippel AJ, Verde PE, Kozlowski P. Hypertens Pregnancy.39(2):172-185. 2020 May; doi: 10.1080/10641955.2020.1750627. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32306791.

Anmerkung: Eine korrigierte Version der *Table 5* ist im Anhang zu finden.



Hypertension in Pregnancy

ISSN: 1064-1955 (Print) 1525-6065 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ihp20>

Concordance-analysis and evaluation of different diagnostic algorithms used in first trimester screening for late-onset preeclampsia

Sabrina Schaller, Alexander Johannes Knippel, Pablo Emilio Verde & Peter Kozlowski

To cite this article: Sabrina Schaller, Alexander Johannes Knippel, Pablo Emilio Verde & Peter Kozlowski (2020): Concordance-analysis and evaluation of different diagnostic algorithms used in first trimester screening for late-onset preeclampsia, Hypertension in Pregnancy

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/10641955.2020.1750627>

 Published online: 18 Apr 2020.

 Submit your article to this journal [↗](#)

 View related articles [↗](#)

 View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ihp20>



Concordance-analysis and evaluation of different diagnostic algorithms used in first trimester screening for late-onset preeclampsia

Sabrina Schaller^a, Alexander Johannes Knippel^a, Pablo Emilio Verde^b, and Peter Kozlowski^a

^aPraenatal-Medizin und Genetik Ärztliche Partnerschaftsgesellschaft Kozlowski und Partner, Düsseldorf; ^bCoordination Center for Clinical Trials, Heinrich Heine University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

ABSTRACT

Objective: Concordance-analysis and evaluation of existing algorithms detecting late-onset preeclampsia during first trimester screening

Methods: Retrospective cohort study investigating risk algorithms of late-onset preeclampsia during first trimester screening in a German prenatal center. Three previously developed algorithms including anamnestic factors (Apriori) and biophysical markers (BioM) were investigated by using detection rates (DR) with fixed FPR 10% and fixed cutoff >1:100. Furthermore, we set up a concordance-analysis of test results in late-onset preeclampsia cases to examine the effect of influencing factors and to detect potential weaknesses of the algorithms. Therefore, we modeled the probability of discordances as a function of the influencing factors based on a logistic regression, that was fitted using a Bayesian approach.

Results: 6,113 pregnancies were considered, whereof 700 have been excluded and 5,413 pregnancies were analyzed. 98 (1.8%) patients developed preeclampsia (79 late-onsets, 19 early-onsets). The Apriori-algorithm reaches a DR of 34.2%, by adding BioM (MAP and UtA-PI) the DR improves to 57.0% (FPR of 10%). In concordance-analysis of Apriori algorithm and Apriori+BioM algorithms, influencing factor BMI<25 increases the chance of discordances significantly. Additional, in the subgroup of late-onset preeclampsias with BMI<25 the DR is higher in Apriori+BioM algorithms than in Apriori algorithm alone. If both compared algorithms include BioM, influencing factor MAP decreases the chance of discordances significantly. All other tested influencing factors do not have a statistically significant effect on discordances

Conclusion: Normal-weight patients benefit more from the integration of MAP and UtA-PI compared to overweight/obese patients.

ARTICLE HISTORY

Received 1 August 2019
Accepted 25 March 2020

KEYWORDS

First trimester screening; preeclampsia; screening for preeclampsia; concordance-analysis; Germany

Introduction

Preeclampsia is one of the leading diseases in pregnancy, that affects about 2–4% of pregnancies in Western Europe [1–3]. As one of the “great obstetrical syndromes”, it is not a trivial disease, but a complex of symptoms that can have various etiologies [4,5]: Impaired placentation [6–8], placental vascular disorders [9], vascular/endothelial dysfunction [10,11], uteroplacental ischemia [12,13], insulin resistance [14,15] systemic maternal inflammation [16] and an imbalance of angiogenic/antiangiogenic factors [17–19] play a role in the onset of preeclampsia. There have been several new findings on the development of preeclampsia in recent decades, including the approach that the pathophysiology differs depending on gestational age at manifestation, but ultimately the pathophysiology is not fully understood [7,20]. The most common classification of preeclampsia is a subdivision into early-onset (manifestation <34 weeks of gestation) and late-onset

preeclampsia [21,22], another often used classification is a subdivision into preterm (manifestation < 37 weeks of gestation) and term preeclampsia [23,24].

Preeclampsia can lead to premature birth and thereby increases the perinatal mortality and morbidity of mother and child [25]. While early-onset preeclampsia is associated with more serious complications, the late-onset variant is far more common and can also be associated with severe maternal and fetal complications [26–28].

To prevent preeclampsia with all its complications, the use of low dose aspirin has proven to be effective: In a recent placebo-controlled trial, Rolnik et al. demonstrated that in patients with a high risk of preterm preeclampsia in first trimester screening (>1:100) the incidence of preterm preeclampsia was significantly reduced by the daily intake of 150 mg aspirin starting at 11 to 14 weeks of gestation [29]. Other studies also demonstrated the significant benefit of applying low-dose aspirin, starting before the 16th week of gestation,

CONTACT Sabrina Schaller  s_schaller@hotmail.de

© 2020 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

in prevention of early-onset preeclampsia with little, if any effect, on term preeclampsia [30–32]. In order to start aspirin prevention in high risk patients as early as possible, risk calculation for preeclampsia is established in the period of first trimester screening.

At present, the recommendations of the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), the English Guidelines of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and the algorithm of the Fetal Medicine Foundation UK (FMF UK) for risk calculation of preeclampsia are available [33–35]. Whereas the algorithms of NICE and ACOG are based only on maternal characteristics and history, the FMF UK developed an alternative approach of screening that calculates patient-specific risks. They combine the a-priori risk from maternal characteristics and medical history (determined by a multivariable logistic model) with biophysical markers such as mean arterial pressure (MAP), Pulsatility index of the *Aa. uterinae* (UtA-PI) and biochemical markers such as *Pregnancy Associated Plasma Protein A* (PAPP-A) and *Placental Growth Factor* (PlGF) while applying principles based on the Bayes' theorem [36]. For clinical practice, the FMF UK recommends fixed cutoffs (e.g. >1:100) to decide whether aspirin prevention should be used or not [37,38].

In 2017 O'Gorman et al. showed in a multicenter study that this FMF-UK algorithm is superior to the NICE guidelines and the ACOG recommendations in detection of preeclampsia. They achieved a detection rate (DR) of 80% of preterm preeclampsia and 43% of term preeclampsia by screening with maternal characteristics, medical history, MAP, UtA-PI, PAPP-A and PlGF (false positive rate (FPR) 10%) [24].

On their way to the current FMF UK algorithm, Poon et al. [39–41] published three algorithms, which are based on each other and are generated from one single study collective, including maternal characteristics, medical history and biophysical markers (maternal age, BMI, ethnicity, family history of preeclampsia, previous preeclampsia/parity, MAP, UtA-PI).

Although the existing algorithms already achieve good DRs, it is necessary to investigate new possible markers for further improvement [42]. Especially the detection of late-onset preeclampsia cases could benefit from an improvement, as these are detected much less frequently with the existing algorithms than the early-onset variants, e.g. in the study of O'Gorman et al., an algorithm combining maternal characteristics, biophysical and biochemical markers achieves a DR of 75% of preterm preeclampsia and 48% of term preeclampsia (FPR 10%) [43–45].

Aim and content of this study is to identify weaknesses of the used algorithms to find approaches for their further improvement. To do so, we investigated influencing factors in discordant test results in order to see in which maternal anamnestic and biophysical profiles the algorithms perform poorly.

Contrary to the trend toward biochemical markers (PAPP-A and PlGF), we have opted for a risk calculation based on easily accessible parameters in screening such as maternal factors, simple clinical measurements such as MAP and UtA-PI. These values can be collected without waiting for laboratory results from every gynecologist in private practice where prenatal care takes place in Germany.

Materials and methods

Study design and setting

This retrospective cohort study was conducted at Praenatal-Medizin und Genetik, Duesseldorf. The ethics committee of the medical faculty of the Heinrich-Heine-University Duesseldorf approved the study project (intern study number: 5,681).

Study population

We reviewed all patients with singleton pregnancies who attended a first trimester screening including a risk calculation for preeclampsia between 11 + 0 and 13 + 6 weeks of gestation at our prenatal center during a 4-year period between January 2011 and December 2014 (n = 6,113). We checked the written consent of the patients participating in the study, patients who did not agree have not been considered.

1,189 pregnancies of our study were examined in 2011/2012, whereby there may be an overlap of the collectives with an already published study of our practice [46].

Definitions

We used the definition of preeclampsia according to the German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG) [47], which is similar to the guidelines of the American and Australian medical societies as well as the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy: We defined preeclampsia as a gestational hypertension (primary manifestation of hypertension with a diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg after 20 completed weeks of gestation) and with a primary manifestation of proteinuria (≥ 300 mg in 24 hours or >30 mg/mmol Protein-Creatinine-Ratio in spontaneous

urine) after the completed 20th week of gestation. All cases of HELLP Syndrome were considered in the group of preeclampsia.

Early-onset preeclampsia is defined as preeclampsia manifesting at < 34th weeks of gestation, late-onset preeclampsia manifesting at \geq 34th week of gestation [47,48]. We distinguished between early-onset and late-onset preeclampsia based on the time of delivery before or at/after 33 + 6 weeks.

Since July 2019 there is a new DGGG guideline of hypertensive disorders in pregnancy, where preeclampsia is defined as an increased blood pressure (also pre-existing) \geq 140/90 mmHg in pregnancy with at least one new occurring organ manifestation (kidney, liver, lung, hematological system, placenta (SGA/IUGR), central nervous system), which cannot be assigned to any other cause [49]. Since the cases of preeclampsia were diagnosed in 2011 to 2014, we based this study on the former guideline [47].

Data sources and measurements

All recorded data were stored electronically in the ViewPoint® database (GE Healthcare GmbH, Solingen, Germany) and were retrieved from this database for our study.

Gestational age was calculated by using the last menstrual period and corrected by the ultrasound-measured fetal crown-rump length. Maternal characteristics, medical history, biophysical and biochemical markers considered for our analysis were also retrieved from our database. The body mass index (BMI) was calculated and interpreted according to the definition of the World Health Organization [50].

The patient's blood pressure values were measured as recommended by the FMF UK [51,52]: It was carried out in a seated position after the required rest period, on both arms at heart level by healthcare professionals with a validated automatic device. The cuff was adapted

to the patient's arm circumference. The MAP was calculated based on four blood pressure measurements.

The UtA-PI was measured transabdominally by using high resolution ultrasound equipment according to the protocol of the FMF UK [53–55]: The uterus with the cervical canal and the inner cervical os were visualized in a sagittal section. The uterine arteries were examined by color flow mapping. Pulsatility-index of the left and right *Aa. uterinae* were measured by pulsed wave Doppler. The ultrasound scans were performed by special physicians for gynecology and obstetrics qualified at least for level II of the German Society of Ultrasound in Medicine (DEGUM) and accredited to measure UtA-PI by the FMF UK. We decided to use the lowest UtA-PI (lUtA-PI) for risk calculation, as this shows the best improvement of the DR [41]. As an influencing factor in the concordance analysis we used the mean UtA-PI (mUtA-PI), since mUtA-PI has established itself in current risk calculations.

After having been centrifuged on the same day of sampling, maternal blood samples were assayed by the Kryptor® analyzer (Brahms GmbH, Thermo Fisher Scientific, Hennigsdorf, Germany) to determine quantitatively the serum parameter PAPP-A (U/l). ViewPoint® calculated the individual data as multiples of the median (MoMs) for the individual fetal crown-rump length. In our study, PAPP-A was only considered as an influencing factor in the concordance analysis, but not as a component of the algorithms themselves.

The outcome of the pregnancy was determined based on delivery reports or outcome questionnaires (written or oral). Each patient received a written outcome questionnaire with various questions on the outcome of the pregnancy, including “Were there any complications in the course of the pregnancy?” and “Abnormalities of the child”. The written outcome questionnaire is usually filled out by the maternity hospital/gynecologist or by the patient herself. All questions of the written outcome questionnaire are shown in Table 1. If we do not receive the outcome

Table 1. Questions of the outcome questionnaire.

Questions
Investigations carried out: Doppler sonography/first trimester screening/amniocentesis/chorionic villus biopsy/organ diagnostics
If a puncture had taken place, were there any complications? Bleeding/loss of amniotic fluid/fever/others
Were there any complications in the course of the pregnancy? If so, which ones?
Date of birth
Twins: yes/no
Birth mode: spontaneous delivery/Cesarean section/forceps delivery/vacuum extraction
Maternity hospital
Sex: male/female
Weight
Length
Head circumference
Umbilical cord blood pH
APGAR 1'/5'/10'
Abnormalities of the child?

questionnaire, we aim to survey the outcome via fax inquiry/phone call with the gynecologist, delivery reports, entries from the maternity record or phone call with the patient herself explicitly asking for complications during pregnancy.

In cases of any cesarean section before the completed 37th week of pregnancy, we additionally investigated the cause of the induced preterm delivery.

Preeclampsia risk calculation

In order to calculate a patient-specific risk we expressed MAP and IUtA-PI as MoMs, as described by Poon et al. [40,54,56]. Then, we generated patient-specific risks of late-onset preeclampsia by using risk algorithms previously developed by Poon et al. [39–41]:

A-priori-risk based on maternal characteristics and medical history referred to as “Apriori” [39]:

“Late-onset PE: $Y = -7.860 + 0.034 \cdot \text{age in years} + 0.096 \cdot \text{BMI in kg/m}^2 + (1.089 \text{ if Black, } 0.980 \text{ if Indian or Pakistani (=South Asian), } 1.196 \text{ if Mixed, } 0 \text{ if other racial origin}) + (1.070 \text{ if woman's mother had PE, } 0 \text{ if she did not}) + (-1.413 \text{ if parous without previous PE, } 0.780 \text{ if parous with previous PE, } 0 \text{ if nulliparous})$ ”

Risk based on A-priori-risk + MAP referred to as “Apriori+MAP” [40]:

“Late-onset PE: $Y = -0.287 + 2.307 \cdot \log \text{ maternal factor-derived A-priori risk for late-onset PE} + 20.209 \cdot \log \text{ MAP MoM}$ ”

Risk based on A-priori-risk + MAP + IUtA-PI referred to as “Apriori+MAP+IUtA-PI” [41]:

“Late-onset PE: $Y = -0.468 + 2.272 \times \log \text{ maternal factor-derived A-priori risk for late-onset PE} + 21.147 \times \log \text{ MAP MoM} + 3.537 \times \log \text{ IUtA-PI MoM}$.”

DR of late-onset preeclampsia for a fixed FPR of 10% and a fixed cutoff $>1:100$ were calculated of each risk algorithm. Likelihood-Ratio (LR+) was calculated to measure diagnostic accuracy of the algorithms.

Statistical methods – Concordance-analysis

The performance of the concordance-analysis is based on the subgroup of pregnancies that developed a late-onset preeclampsia ($n = 79$) by comparing the individual test results of the different algorithms. As fixed cutoffs are important in clinical practice, we decided to base the concordance analysis on the DRs with a fixed cutoff of $>1:100$.

First, the number of concordances and discordances in test results of two different algorithms is determined. We defined discordance as a discrepancy in results of two algorithms in the same case, such as when the result of late-onset preeclampsia was classified by one algorithm as true-positive and by the other algorithm as false-negative or vice versa. A concordance is given when both tests classify a late-onset preeclampsia case as true-positive (or false-negative). Figure 1 gives a schematic representation of this process, where two diagnostic algorithms, that we called A and B, are compared. In case of a discordance, we further investigated if this discordance can be systematically explained by the influencing factors. To assess the concordance between the algorithms, we defined an outcome dichotomy variable Y , where $Y = 0$ indicates that both algorithms delivered the same diagnostic result and $Y = 1$ indicates a discordance between the algorithms’ results.

Secondly, the maternal anamnestic and biophysical profiles of cases with discordant test results were further investigated in order to find out which parameters favor discordant test results. We investigated the discordances between algorithms by modeling the probability of discordances $Pr(Y = 1)$ as a function of influencing factors with a logistic regression. In this way, we could explain the discordance between algorithms based on participants’ anamnestic and biophysical profiles.

The following influencing factors were included in the analysis: diabetes mellitus (yes vs. no), BMI (<25 vs. ≥ 25), previous preeclampsia (yes vs. no), autoimmune diseases (yes vs. no), antiphospholipid syndrome (yes vs. no), ovulation induction (yes vs. no), family history

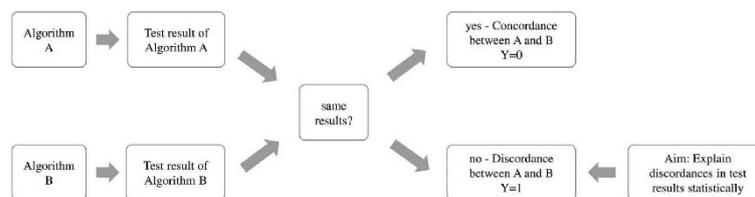


Figure 1. Schematic representation of a discordance in test results of two different algorithms.

of preeclampsia (yes vs. no), cigarette smoking (yes vs. no), age (<40y vs. ≥40y), chronic hypertension (yes vs. no) and chronic hypertension with a diastolic blood pressure > 110 mmHg (yes vs. no), as well as values of mUtA-PI, MAP and PAPP-A as well as PAPP-A MoM. The logistic regression was fitted using the Bayesian approach described in Gelman et al. [57]. This method has the advantage of delivering stable numerical results, even when there is complete classes separation in logistic regression.

In the context of our application, where the data are sparse the default priors (Cauchy distribution with mean 0 and scale equal to 2.5) produce artifacts in the estimates of the coefficients. Therefore, we choose to perform the analysis with informative skeptical priors represented by independent Normal distributions with mean zero and scale 1 [58].

In addition to the regression model with all covariates, we applied a stepwise variable selection algorithm using the minimum Akaike Information Criteria (AIC), where the AIC is a bias corrected prediction error measurement. The model with the lowest AIC was considered as the model which fits the data under the class of the logistic regression models better [59]. We present results of both models, the model with all variables and the model after variable selection as log of the odds ratio (log (OR)) as well as the corresponding coefficients' forest plots. Afterward, results of the logistic regression are transferred into probability scale.

Patients with a BMI <25 are referred to as “normal-weight” in the following, while those with a BMI > 25 are referred to as “overweight/obese”.

This statistical analysis was performed with R statistical software, version 3.5.2 [60].

Results

Outcome survey

50.8% of the outcomes were captured by written outcome questionnaires. Approximately 22.4% of the data came from questionnaires via fax inquiry/phone call with the gynecologist, delivery reports or entries from the maternity record. 24.7% were obtained by oral questionnaires with the patients, 2.1% from other sources. In total, we reached an outcome rate of 94.2%.

Characteristics and outcomes of the study population

In total, 6,113 singleton pregnancies attended first trimester screening between 11 + 0 and 13 + 6 weeks of gestation, whereof 354 pregnancies could not be

included due to missing outcome data. Further 346 cases have been excluded: 206 pregnancies due to incomplete examination data, 33 pregnancies due to spontaneous or induced abortion (≤ 24 completed weeks of gestation, none of which had any signs of preeclampsia) and 107 pregnancies due to aneuploidies or major fetal defects. 5,413 cases of singleton pregnancies were included in the analysis, among them 11 intrauterine fetal deaths (> 24 completed weeks of gestation [61]) and 5,402 live births, including 9 post-natal deaths. A flow-chart of the study collective with exclusions and outcomes is shown in Figure 2.

98 of 5,413 women developed preeclampsia (1.8%), 79 of whom were late-onset cases and 19 early-onset cases. 24 cases of preeclampsia were affected by HELLP syndrome, including one case of intrauterine death.

Focusing on risk factors, mean BMI, MAP and mUtA-PI /lUtA-PI are higher in cases of early-onset preeclampsia compared to the cases of late-onset preeclampsia with the lowest values in unaffected pregnancies. Mean PAPP-A MoM shows lower values in early-onset compared to late-onset cases with the highest values in unaffected pregnancies. A closer look at the risk factor BMI shows that a BMI ≥ 30 is more frequent in cases of early-onset preeclampsia (31.6%), whereas preadipositas with a BMI 25–29.9 is more frequent in cases of late-onset preeclampsia (29.1%). All outcome groups show a high overall rate of nulliparae (early-onset group 73.7%, late-onset group 75.9%, unaffected group 54.4%).

All preeclampsia cases occurred in Caucasians, the ethnicities at high risk “Afro-Caribbean” and “South-Asian” are only given in 9 (0.2%) and 19 cases (0.4%), respectively. Additional epidemiological, clinical maternal characteristics, biophysical and biochemical markers are shown in Table 2.

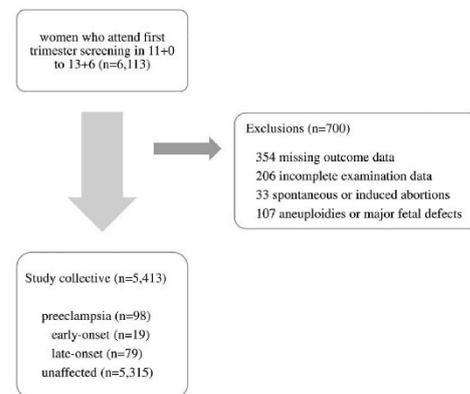


Figure 2. Flowchart summarizing our study collective, exclusions and outcomes.

Table 2. Maternal characteristics. Data were presented for total, early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia and unaffected patients separately. Data are given as mean, standard deviation (SD) or *n*, %.

Maternal characteristics	Early-onset preeclampsia <i>n</i> = 19		Late-onset preeclampsia <i>n</i> = 79		Unaffected by preeclampsia <i>n</i> = 5,315		Total <i>n</i> = 5,413	
Mean age [years] (SD)	35.2	(4.4)	33.9	(4.2)	34.2	(4.0)	34.2	(4.0)
Mean BMI [kg/m ²] (SD)	27.2	(7.4)	26.1	(5.6)	23.6	(4.1)	23.7	(4.1)
BMI <18.5 underweight	0		1	1.3%	137	2.6%	138	2.5%
BMI 18.5–24.9 normal	12	63.2%	40	50.6%	3,753	70.6%	3,805	70.3%
BMI 25–29.9 overweight	1	5.2%	23	29.1%	1,051	19.8%	1,075	19.9%
BMI ≥30 obese grade 1–3	6	31.6%	15	19.0%	374	7.0%	395	7.3%
Ethnicity								
Mixed	0		0		19	0.4%	19	0.4%
East-Asian	0		0		59	1.1%	59	1.1%
Afro-Caribbean	0		0		9	0.2%	9	0.2%
South-Asian	0		0		19	0.4%	19	0.4%
Caucasian	19	100.0%	79	100.0%	5,209	98.0%	5,307	98.0%
Previous preeclampsia	1	7.1%	9	11.4%	101	1.9%	111	2.1%
Nulliparity	14	73.7%	60	75.9%	2,892	54.4%	2,966	54.8%
Family history of preeclampsia	0	0.0%	1	1.4%	69	1.3%	70	1.3%
Chronic hypertension	4	28.6%	2	2.9%	48	0.9%	54	1.0%
Diastolic blood pressure >110 mmHg	1	7.1%	1	1.4%	24	0.5%	26	0.5%
Ovulation induction	0	0.0%	2	2.9%	69	1.3%	71	1.3%
Cigarette smoking	1	7.1%	1	1.4%	152	2.9%	154	2.8%
Diabetes mellitus	0	0.0%	4	5.1%	133	2.5%	137	2.5%
Antiphospholipid syndrome	0	0.0%	1	1.4%	16	0.3%	17	0.3%
Autoimmune diseases	0	0.0%	1	1.4%	28	0.5%	29	0.5%
Mean MAP [mmHg]	105.7	(12.7)	103.1	(10.2)	92.7	(9.0)	92.9	(9.1)
Mean MAP MoM	1.2	(0.1)	1.2	(0.1)	1.1	(0.1)	1.1	(0.1)
Mean mUtA-PI	1.8	(0.7)	1.7	(0.6)	1.5	(0.5)	1.5	(0.5)
Mean IUtA-PI	1.5	(0.8)	1.4	(0.5)	1.3	(0.5)	1.3	(0.5)
Mean IUtA-PI MoM	1.1	(0.6)	1.0	(0.4)	0.9	(0.3)	0.9	(0.3)
Mean PAPP-A [mU/ml]	3.0	(2.9)	3.7	(2.4)	4.6	(2.7)	4.6	(2.7)
Mean PAPP-A MoM	0.9	(0.7)	1.1	(0.6)	1.2	(0.6)	1.2	(0.6)

Evaluation of the existing algorithms

The DR of the different algorithms detecting late-onset preeclampsia with a fixed FPR of 10% and a fixed cutoff >1:100 are shown in Table 3.

Test results with a fixed FPR 10% show a DR of 34.2% of Apriori risk alone. This is improved by adding MAP (Apriori+MAP) with a DR of 50.6%, and by adding MAP plus IUtA-PI (Apriori+MAP+IUtA-PI) to reach a DR of 57.0%. Looking at the LR+, we find a weak (meaning a LR+ 2–5) diagnostic evidence for the Apriori algorithm, and a high (meaning a LR+ 5–10) diagnostic evidence for the algorithms Apriori+MAP and Apriori+MAP+IUtA-PI. As an example, a positive test result of Apriori+MAP+IUtA-PI is 5.7 (95% CI of LR+ 5.0–6.3) times more likely to happen in a patient with preeclampsia than it would in a healthy patient.

Test results based on a fixed cutoff >1:100 show high DRs, but also high FPRs (Table 3). LR+ are low (LR+ 1–2) in all the test results in this comparison.

Concordance-analysis

Table 4 demonstrates the number of the concordances and the discordances in test results of the different algorithms in detecting late-onset preeclampsia. Comparison of the algorithms Apriori vs. Apriori+MAP, Apriori vs. Apriori+MAP+IUtA-PI and Apriori+MAP vs. Apriori+MAP+IUtA-PI show 23, 26 and 9 discordant cases, respectively.

Tables with the estimated log (OR) and 95% credibility intervals are presented below (Tables 6–8), the corresponding coefficients' forest plots are given in Figures 3–5.

When comparing a mere anamnestic algorithm with an algorithm containing at least one biophysical marker (Apriori vs. Apriori+MAP and Apriori vs. Apriori+MAP+IUtA-PI) the number of discordances is high and the baseline probability of obtaining two discordant test results in these comparisons is 29.1% and 32.9% respectively (Tables 4 and 5). In these comparisons the influencing factor BMI<25 is the only significant logistic regression estimate, prior and after

Table 3. Two comparisons of the screening performance for late-onset preeclampsia of the different algorithms (1) by fixed FPR 10%, (2) by fixed cutoff >1:100. CI = confidence interval.

(1)	DR	FPR	LR+ [95% CI]	(2)	DR	FPR	LR+ [95% CI]
Apriori	34.2%	10%	3.4 (2.6, 4.1)	Apriori	65.8%	33.7%	2.0 (1.7, 2.2)
Apriori+MAP	50.6%	10%	5.1 (4.3, 5.7)	Apriori+MAP	89.9%	49.0%	1.8 (1.8, 1.9)
Apriori+MAP+IUtA-PI	57.0%	10%	5.7 (5.0, 6.3)	Apriori+MAP+IUtA-PI	86.1%	40.0%	2.15 (2.0, 2.3)

Table 4. Three cross tables of concordance-analysis comparing algorithms Apriori, Apriori+MAP and Apriori+MAP+IUta-PI, n = 79. Yes = test result >1:100.

	Apriori			Apriori			Apriori +MAP				
	Yes	No		Yes	No		Yes	No			
Apriori+MAP	Yes	50	21	Apriori+MAP +IUta-PI	Yes	47	21	Apriori+MAP +IUta-PI	Yes	65	3
	No	2	6		No	5	6		No	6	5
23 discordances (29.1%)			26 discordances (32.9%)			9 discordances (11.4%)					

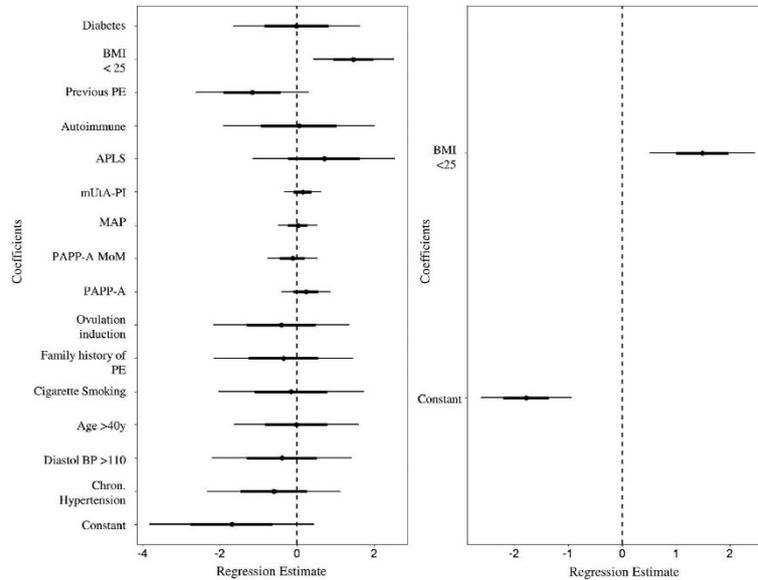


Figure 3. Results of the logistic regression analysis of Apriori vs. Apriori+MAP. Each line represents the 95% credibility interval of the coefficients (log (OR)). Left panel: The model which includes all covariates. Right panel: The model resulted after variable selection using the AIC. According to Table 6.

Table 5. Baseline probability of discordance and change in probability after adding the influencing factor which explains part of the discordance. Probabilities are presented as estimates between 0 and 100% with their 95% credibility intervals.

Comparison	Relevant influencing factor after AIC selection	Baseline probability of discordance	Probability of discordance after adding the effect of influencing factor
Apriori	BMI	29.1% (20.2, 40.0)	42.7% (17.4, 72.6)
Apriori+MAP	BMI	32.9% (23.5, 44.0)	47.6% (21.4, 75.3)
Apriori+MAP +IUta-PI	MAP	11.4% (6.1, 20.5)	4.0% (1.5, 10.4)

variable selection according to the minimum AIC. Influencing factor BMI<25, representing normal-weight patients, increases the chance of discordances in test results in the two comparisons of the algorithms mentioned above, which is visualized by a logistic regression estimate larger than zero (Figures 3 and 4). The probability of discordances in test results increases

in both comparisons to 42.7% and 47.6% respectively after including the effect of influencing factor BMI<25.

If both compared algorithms contain biophysical markers (Apriori+MAP vs. Apriori+MAP+IUta-PI), the number of discordances is low and the baseline probability of obtaining two discordant test results without the effect of influencing factors is 11.4%

Table 6. Results of the Bayesian logistic regression models to assess diagnostic discordances in test results of Apriori vs. Apriori+MAP. Two models are presented: First column corresponds to the model with all risk factors. The second column corresponds to the model after variable selection according to the minimum AIC. Bayesian logistic regression estimates and 95% CI.

	Apriori vs. Apriori+MAP	
	(1)	(2)
Diabetes mellitus	-0.014 (-1.634, 1.606)	
BMI	1.459 (0.431, 2.486)	1.485 (0.529, 2.442)
Previous preeclampsia	-1.162 (-2.597, 0.274)	
Autoimmune diseases	0.048 (-1.870, 1.966)	
Antiphospholipid syndrome	0.700 (-1.107, 2.506)	
mUtA-PI	0.144 (-0.326, 0.615)	
MAP	0.018 (-0.479, 0.516)	
PAPP-A MoM	-0.123 (-0.759, 0.513)	
PAPP-A	0.226 (-0.400, 0.853)	
Ovulation induction	-0.410 (-2.145, 1.326)	
Family history of preeclampsia	-0.351 (-2.128, 1.425)	
Cigarette smoking	-0.153 (-2.004, 1.699)	
Age category > 40	-0.021 (-1.601, 1.559)	
Diastolic blood pressure >110 mmHg	-0.397 (-2.173, 1.378)	
Chronic hypertension	-0.601 (-2.292, 1.090)	
Constant	-1.693 (-3.788, 0.401)	-1.778 (-2.605, -0.950)
Observations	79	79
Log Likelihood	-37.311	-41.462
Akaike Inf. Crit.	106.622	86.925

Table 8. Results of the Bayesian logistic regression models to assess discordances in test results of Apriori+MAP vs. Apriori+MAP+UtA-PI. Two models are presented: The first column corresponds to the model with all risk factors. The second column corresponds to the model after variable selection according to the minimum AIC. Bayesian logistic regression estimates and 95% CI.

	Apriori+MAP vs. Apriori+MAP+UtA-PI	
	(1)	(2)
Diabetes mellitus	1.211 (-0.315, 2.737)	
BMI	0.238 (-1.055, 1.531)	
Previous preeclampsia	-0.543 (-2.173, 1.088)	
Autoimmune diseases	0.012 (-1.936, 1.960)	
Antiphospholipid syndrome	-0.035 (-1.964, 1.894)	
mUtA-PI	-0.339 (-0.947, 0.269)	
MAP	-0.733 (-1.402, -0.065)	-0.868 (-1.512, -0.224)
PAPP-A MoM	-0.028 (-0.733, 0.678)	
PAPP-A	0.199 (-0.474, 0.873)	
Ovulation induction	0.230 (-1.471, 1.931)	
Family history of preeclampsia	-0.181 (-2.015, 1.654)	
Cigarette smoking	0.832 (-1.018, 2.681)	
Age category >40	0.315 (-1.345, 1.974)	
Diastolic blood pressure >110 mmHg	-0.021 (-1.961, 1.919)	
Chronic hypertension	-0.089 (-1.976, 1.797)	
Constant	-2.580 (-4.844, -0.317)	-2.308 (-3.109, -1.507)
Observations	79	79
Log Likelihood	-18.358	-22.626
Akaike Inf. Crit.	68.716	49.252

(Tables 4 and 5). Influencing factor MAP as a continuous variable decreases the chance of discordances significantly with a logistic regression estimate smaller than zero (Figure 5). The probability of discordances in test results decreases to 4.0% after including the effect of MAP. For numeric results of the Bayesian logistic regression models assessing chances of discordances in test results view Tables 6–8 .

In the subgroup of late-onset preeclampsia cases with BMI<25 (n = 41), the DR (fixed cutoff >1:100) of Apriori, Apriori+MAP and Apriori+MAP+UtA-PI are 48.8%, 90.2% and 80.5% respectively. In the subgroup of late-onset preeclampsia cases with BMI ≥25

(n = 38), the DR (fixed cutoff >1:100) of Apriori, Apriori+MAP and Apriori+MAP+UtA-PI are 84.2%, 89.5% and 92.1%, respectively (fixed cutoff >1:100).

Discussion

This retrospective cohort study is the first German study investigating maternal anamnestic and biophysical profiles as causes for discordant test results in risk calculation of late-onset preeclampsia during first trimester screening.

Our study confirms the trend of improvement in the DR of late-onset preeclampsia by adding the

Table 7. Results of the Bayesian logistic regression models to assess diagnostic discordances in test results of Apriori vs. Apriori+MAP+IUtA-PI. Two models are presented: First column corresponds to the model with all risk factors. The second column corresponds to the model after variable selection according to the minimum AIC. Bayesian logistic regression estimates and 95% CI.

	Apriori vs. Apriori+MAP+IUtA-PI	
	(1)	(2)
Diabetes mellitus	0.448 (-1.136, 2.032)	
BMI	1.408 (0.410, 2.406)	1.484 (0.563, 2.406)
Previous preeclampsia	-1.280 (-2.694, 0.134)	
Autoimmune diseases	0.037 (-1.889, 1.964)	
Antiphospholipid syndrome	0.693 (-1.111, 2.498)	
mUtA-PI	0.094 (-0.369, 0.556)	
MAP	-0.177 (-0.669, 0.316)	
PAPP-A MoM	-0.122 (-0.752, 0.508)	
PAPP-A	0.301 (-0.338, 0.939)	
Ovulation induction	0.156 (-1.505, 1.817)	
Family history of preeclampsia	-0.432 (-2.196, 1.333)	
Cigarette smoking	0.649 (-1.138, 2.436)	
Age category >40	-0.771 (-2.374, 0.832)	
Diastolic blood pressure>110 mmHg	-0.358 (-2.139, 1.424)	
Chronic hypertension	-0.596 (-2.286, 1.094)	
Constant	-1.473 (-3.564, 0.618)	-1.580 (-2.361, -0.799)
Observations	79	79
Log Likelihood	-36.912	-43.531
Akaike Inf. Crit.	105.825	91.061

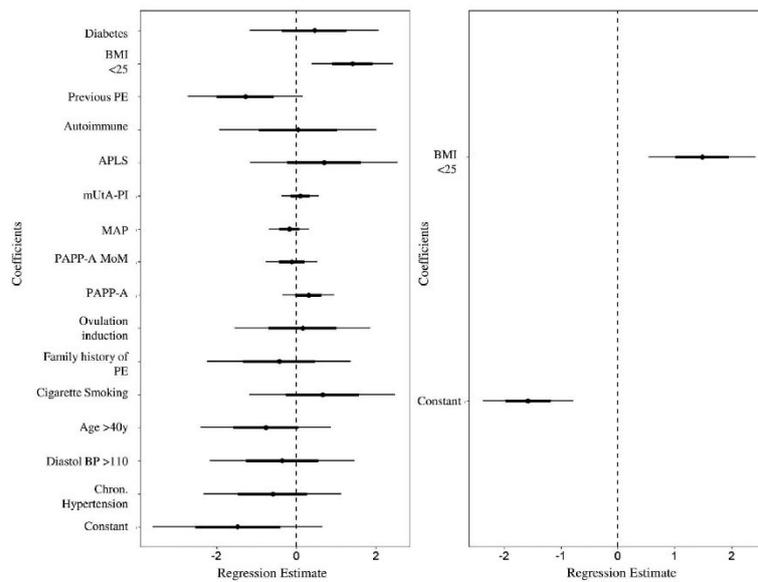


Figure 4. Results of the logistic regression analysis of Apriori vs. Apriori+MAP+IUtA-PI. Each line represents the 95% credibility interval of the coefficients (log (OR)). Left panel: The model which includes all covariates. Right panel: The model resulted after variable selection using the AIC. According to Table 7.

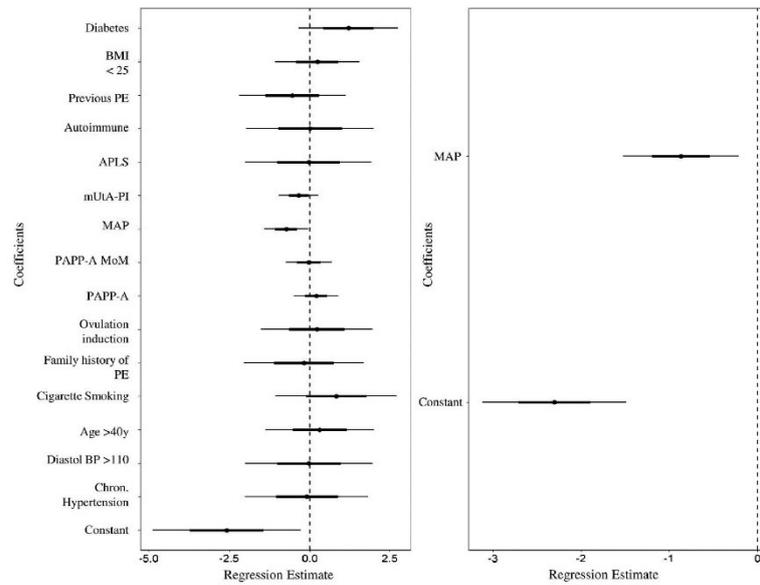


Figure 5. Results of the logistic regression analysis of Apriori+MAP vs. Apriori+MAP+IUtA-PI. Each line represents the 95% credibility interval of the coefficients (log (OR)). Left panel: The model which includes all covariates. Right panel: The model resulted after variable selection using the AIC. According to Table 8.

biophysical markers MAP and IUtA-PI to the Apriori-risk in our study collective of a third level prenatal center. The achieved DRs of 34.2%, 50.6% and 57.0% (at a fixed FPR 10%) for Apriori, Apriori+MAP and Apriori+MAP+IUtA-PI, respectively, show comparable results as the original studies, which reached DRs of 41%, 52% and 57%, respectively [39–41] and other studies including algorithms from the FMF UK [62–64].

The slightly lower DR of the mere anamnestic algorithm (Apriori) can be explained by our collective composition, as the included risk factors are under-represented in our collective. Furthermore, as in many other studies, the number of patients with risk factors in the subgroup of late-onset preeclampsia is lower than generally recommended for risk calculation (at least 10 per risk factor) [65].

Preeclampsia screening implemented in first trimester screening is the earliest common risk stratification in course of a pregnancy. A recent opinion paper gives recommendations how to link first trimester screening with risk assessment of preeclampsia in second and third trimester [26]: Screening in second and third trimester is recommended regardless of whether patients have been classified as high or low risk in

first trimester screening and risk stratification can be conducted either by algorithms for risk calculation developed by the FMF UK (including maternal history and the reevaluation of MAP, UtA-PI and serum PIGF and SFlt-1) [66,67] or by calculating the SFlt-1/PIGF Ratio [68]. The latter is important in prediction, risk stratification and diagnosis of preeclampsia, especially having a high negative predictive value if it is inconspicuous [26,68].

Erez et al. supported the approach of a multi-step screening for preeclampsia for identifying patients at high risk for late-onset preeclampsia, including matrix metalloprotease 7 (MMP-7) in risk stratification between 8–22 weeks and PIGF after 22 weeks [5]. In our collective with DRs of late-onset preeclampsia <60% in first-trimester screening, further risk stratification in a later gestational age may be useful to become aware of the increasing patient-specific risks of preeclampsia and to ensure better monitoring and clinical surveillance in further course of pregnancy if necessary.

When studying discordances, note that a high discordance does not necessarily lead to a change in the DR of the compared algorithms, since these changes can balance out or add up. The comparison of the algorithms Apriori vs. Apriori+MAP identifies 23

discordances in the detection of late-onset preeclampsia. In this comparison, by adding the MAP to the Apriori-risk, the DR (fixed cutoff >1:100) improves. At least part of the discordances must be caused by the change in the DR. The same applies to the analysis of Apriori vs. Apriori+MAP+IUtA-PI.

In the first and second concordance-analysis (Apriori vs. Apriori+MAP and Apriori vs. Apriori+MAP+IUtA-PI), we expect discordant results between the compared algorithms in 29.1% and 32.9% of cases. In the subgroup of patients with BMI <25, discrepancies in the test results appear in 42.7% and 47.6% of cases, respectively. Thus, it can be concluded that a majority of discordances are found in patients with a BMI < 25 and assume that a significant part of the increase in the DR is found in normal-weight patients (48.8% DR without biophysical markers, 90.2% with integration of MAP). Consequently, the Apriori algorithm seems to perform weaker than the algorithm including MAP in our normal-weight patients, so they strongly benefit from the implication of MAP into risk calculation. Similarly, normal-weight patients also benefit more from adding the combination of MAP and IUtA-PI to the Apriori-risk (48.8% DR without biophysical markers, 80.5% with integration of MAP+IUtA-PI).

Vice versa, biophysical markers do not bring much benefit in overweight/obese patients (84.2% DR without biophysical markers, 89.5% with integration of MAP, 92.1% with the integration of MAP+IUtA-PI).

If both algorithms include biophysical markers, they differ less: In the comparison of Apriori+MAP vs. Apriori+MAP+IUtA-PI we expect discordant test results in 11.4%. The higher the MAP, the lower the chance of discordances in test results (negative regression estimate of log (OR)). Thus, in patients with an increased MAP it probably does not matter which of the two algorithms is used with regard to the DR.

All other tested influencing factors do not show a significant influence on discordances in the compared algorithms.

Strength and limitations

Among the strengths of this study is the debut of concordance-analysis of risk algorithms, which is based on the Bayesian logistic regression models and which has not yet been performed for the analysis of the risk calculation for preeclampsia. We identified a subgroup that strongly benefits from the implication of biophysical markers.

There are some limitations, that should be considered: In comparison to the original studies, there is a lower incidence of preeclampsia in our collective

(1.8% vs. 2.0%) [39–41]. An explanation may be that our study collective is a preselected collective, since the study is conducted in a DEGUM III prenatal center. The preselected study collective implies a limited generalizability to German women.

Our collective was formed retrospectively from cases of routine patient care, where we recommend taking aspirin from a risk of >1:100 for early-onset preeclampsia (calculation by the then current FMF-UK algorithm). This is the case for 604 patients. Data on whether the gynecologist in private practice prescribed aspirin, whether the patient took it, or whether other colleagues prescribed aspirin is not available. This has an effect of unknown magnitude on incidence, DR and FPR of our overall collective. Prevention with aspirin may have reduced the cases available for the concordance analysis (some cases of late-onset preeclampsia may have been prevented), but it has no effect on the concordance analysis itself: The detection of preeclampsia is based on the parameters measured in early pregnancy, so aspirin intake has no effect on the measurements, and thus will not produce discordant test results between the three compared algorithms in the same preeclampsia case.

Due to the small number of only 19 early-onset preeclampsia cases, the risk factor profile of our collective and a too rough rasterization of the Apriori algorithm for early-onset preeclampsia (only including 3 dichotomous and 1 trichotomous variables), we were not able to do our analysis for this subgroup. Another weakness of the study is the omission of the biochemical markers PAPP-A and PIGF as variables in the risk algorithms. The marker PIGF has been integrated into the risk calculation of our practice only after the study period. Because there was no improvement in screening performance by extending the algorithm Apriori+MAP+IUtA-PI by PAPP-A, Poon et al. have not published an algorithm for the late-onset preeclampsia including these four factors [45].

In summary, our study investigates a partial aspect of screening for preeclampsia which focused on easily accessible parameters such as maternal factors, simple clinical measures such as MAP and IUtA-PI.

Conclusions

There is a significant increase in the probability of discordances in normal-weight late-onset preeclampsia cases when comparing a mere anamnestic algorithm with algorithms including biophysical markers. Concurrently, the DR increases by integrating biophysical markers in the algorithm, so that the majority of the discordances have to be caused by an

improvement of the DR. Thus, we conclude that in normal-weight patients the mere anamnestic algorithm performs weaker than the algorithms including biophysical markers, so that they strongly benefit from the integration of the biophysical parameters MAP and IUTa-PI into risk calculation. Vice versa, biophysical markers do not bring much benefit in overweight/obese patients. All other tested influencing factors do not show a significant influence on discordances when comparing a mere anamnestic algorithm with algorithms including biophysical markers.

Disclosure statement

The authors declare that they have no competing interests.

References

- [1] Purde MT, Baumann M, Wiedemann U, et al. Incidence of preeclampsia in pregnant Swiss women. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14175. PubMed PMID: 26217962.
- [2] Roberts CL, Ford JB, Algert CS, et al. Population-based trends in pregnancy hypertension and pre-eclampsia: an international comparative study. *BMJ Open*. 2011 May 24;1(1):e000101. PubMed PMID: 22021762; PubMed Central PMCID: PMC3191437.
- [3] von Schmidt auf Altenstadt JF, Hukkelhoven CW, van Roosmalen J, et al. Pre-eclampsia increases the risk of postpartum haemorrhage: a nationwide cohort study in the Netherlands. *PLoS One*. 2013;8(12):e81959. PubMed PMID: 24367496; PubMed Central PMCID: PMC3867333.
- [4] Di Renzo GC. The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009 Jan 01;22(8):633–635.
- [5] Erez O, Romero R, Maymon E, et al. The prediction of late-onset preeclampsia: results from a longitudinal proteomics study. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181468–e0181468. PubMed PMID: 28738067; eng.
- [6] Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of pre-eclampsia. *J Pathol*. 1970 Aug;101(4):Pvi. PubMed PMID: 5504740.
- [7] Egbor M, Ansari T, Morris N, et al. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG*. 2006 May;113(5):580–589. PubMed PMID: 16579806.
- [8] Robertson WB, Brosens I, Dixon G. Maternal uterine vascular lesions in the hypertensive complications of pregnancy. *Perspect Nephrol Hypertens*. 1976;5:115–127. PubMed PMID: 1005030.
- [9] Moldenhauer JS, Stanek J, Warshak C, et al. The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Oct;189(4):1173–1177. PubMed PMID: 14586374.
- [10] Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, et al. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction. *Hypertens Res*. 2017 Apr;40(4):305–310. PubMed PMID: 27829661; eng.
- [11] Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Nov;161(5):1200–1204. PubMed PMID: 2589440.
- [12] Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986 Oct;93(10):1049–1059. PubMed PMID: 3790464.
- [13] Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, et al. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Feb;294(2):H541–H550. PubMed PMID: 18055511.
- [14] Scioscia M, Gumaa K, Rademacher TW. The link between insulin resistance and preeclampsia: new perspectives. *J Reprod Immunol*. 2009 Nov;82(2):100–105. PubMed PMID: 19628283; eng.
- [15] Berkowitz KM. Insulin resistance and preeclampsia. *Clin Perinatol*. 1998 Dec;25(4):873–885. PubMed PMID: 9891620; eng.
- [16] Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Feb;180(2 Pt 1):499–506. PubMed PMID: 9988826.
- [17] Verlohren S, Stepan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2012 Jan;122(2):43–52. PubMed PMID: 21929511.
- [18] Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. 2006 Jun;12(6):642–649. PubMed PMID: 16751767.
- [19] Torry DS, Wang HS, Wang TH, et al. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Dec;179(6 Pt 1):1539–1544. PubMed PMID: 9855593.
- [20] Verlohren S. Experimentelle und klinische Aspekte der Pathophysiologie und Diagnostik der Präeklampsie [Experimental and clinical aspects of pathophysiology and diagnostic of preeclampsia]. Berlin: Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2012.
- [21] von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003 Jan 1;22(2):143–148.
- [22] Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, et al. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens*. 2013 Jan;3(1):44–47. PubMed PMID: 26105740.
- [23] Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Oct;50(4):492–495. PubMed PMID: 28741785; eng.
- [24] O’Gorman N, Wright D, Poon LC, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations.

- Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Jun;49(6):756–760. PubMed PMID: 28295782.
- [25] World Health Organization. Make every mother and child count. In: World Health Report, editor. Geneva (Switzerland); World Health Organisation; 2005.
- [26] Poon LC, Galindo A, Surbek D, et al. From first-trimester screening to risk stratification of evolving pre-eclampsia in the second and third trimesters of pregnancy: a comprehensive approach. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Sep 10. PubMed PMID: 31503374. DOI:10.1002/uog.21869
- [27] Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Dec;209(6):544.e1–544.e12. PubMed PMID: 23973398; eng.
- [28] Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014 Oct;124(4):771–781. PubMed PMID: 25198279.
- [29] Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):613–622. PubMed PMID: 28657417.
- [30] Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010 Aug;116(2 Pt 1):402–414. PubMed PMID: 20664402.
- [31] Roberge S, Nicolaides K, Demers S, et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Feb;216(2):110–120 e6. PubMed PMID: 27640943; eng.
- [32] Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 May;41(5):491–499. PubMed PMID: 23362106.
- [33] The Fetal Medicine Foundation UK. Risk assessment - Risk for preeclampsia. The Fetal Medicine Foundation UK; 2019 [cited 2019 May 16]. Available from: <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>
- [34] ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019 Jan;133(1):e1–e25. doi: 10.1097/aog.0000000000003018. PubMed PMID: 30575675; eng.
- [35] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. London, UK: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG Press; 2010. eng.
- [36] Poon LC, Rolnik DL, Tan MY, et al. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jun;51(6):738–742. PubMed PMID: 29380918.
- [37] Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Aug;52(2):186–195. PubMed PMID: 29896812; eng.
- [38] The Fetal Medicine Foundation UK. Risk assessment - Assessment of risk for preeclampsia (PE). The Fetal Medicine Foundation UK. 2019 [cited 2019 May 16]. Available from: <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/background>
- [39] Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, et al. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens.* 2010 Feb;24(2):104–110. PubMed PMID: 19516271.
- [40] Poon LCY, Kametas NA, Valencia C, et al. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by systolic diastolic and mean arterial pressure at 11–13 weeks. *Hypertens Pregnancy.* 2011 Feb 01;30(1):93–107. PubMed PMID: 20818956.
- [41] Poon LC, Karagiannis G, Leal A, et al. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Nov;34(5):497–502. PubMed PMID: 19827052; eng.
- [42] Mosimann B, Amyli-Mohr SK, Surbek D, et al. First trimester screening for preeclampsia - a systematic review. *Hypertens Pregnancy.* 2019 Oct 31:1–11. PubMed PMID: 31670986. DOI:10.1080/10641955.2019.1682009
- [43] O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jan;214(1):103 e1–103 e12. PubMed PMID: 26297382.
- [44] Crovatto F, Figueras F, Triunfo S, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn.* 2015 Feb;35(2):183–191. PubMed PMID: 25346181.
- [45] Poon LC, Stratieva V, Piras S, et al. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11–13 weeks. *Prenat Diagn.* 2010 Mar;30(3):216–223. PubMed PMID: 20108221.
- [46] Krauskopf AL, Knippel AJ, Verde PE, et al. Predicting SGA neonates using first-trimester screening: influence of previous pregnancy's birthweight and PAPP-A MoM. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Sep;29(18):2962–2967. PubMed PMID: 26551433.
- [47] Stepan, H., et al., *Diagnosis and Treatment of Hypertensive Pregnancy Disorders. Guideline of DGGG (S1-Level, AWMF Registry No. 015/018, December 2013).* *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015. 75(9): p. 900-914..
- [48] Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2011 Aug;66(8):497–506. PubMed PMID: 22018452; eng.
- [49] Schlembach D, Stepan H, Groten T, et al. S2k Leitlinie: Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. 2019.
- [50] Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity, Geneva, 3–5 June 1997. Geneva: World Health Organization; 1998.

- [51] Poon LC, Zymeri NA, Zamprakou A, et al. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11–13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(1):42–48. PubMed PMID: 22248988.
- [52] National Heart Foundation in Australia. Guideine for the diagnosis and management of hypertension in adults - 2016. Melbourne: National Heart Foundation in Australia; 2016.
- [53] The Fetal Medicine Foundation UK. Protocol for measurement of the uterine artery PI. The Fetal Medicine Foundation UK; 2019 [cited 2019 May 27]. Available from: <https://fetalmedicine.org/fmf-certification/certificates-of-competence/preeclampsia-screening-1>
- [54] Poon LC, Staboulidou I, Maiz N, et al. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Aug;34(2):142–148. PubMed PMID: 19644947.
- [55] Plasencia W, Maiz N, Bonino S, et al. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Oct;30(5):742–749. PubMed PMID: 17899573.
- [56] Poon LC, Kametas NA, Pandeva I, et al. Mean arterial pressure at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2008 Apr;51(4):1027–1033. PubMed PMID: 18259003.
- [57] Gelman A, Jakulin A, Pittau MG, et al. A weakly informative default prior distribution for logistic and other regression models. *Ann Appl Stat*. 2008;2(4):1360–1383.
- [58] Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP. Bayesian approaches to clinical trials and health-care evaluation. Chichester (England): John Wiley & Sons; 2004.
- [59] Burnham KP, Anderson DR. Model Selection and Multimodel Inference: A practical information-theoretic approach. Fort Collins (CO), USA: Springer Verlag; 2002.
- [60] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna (Austria): R Foundation for Statistical Computing; 2018.
- [61] Siassakos D, Fox R, Draycott T, et al. Late intrauterine fetal death and stillbirth. Green-top Guideline No. 55. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2010.
- [62] Di Martino D, Masturzo B, Paracchini S, et al. Comparison of two “a priori” risk assessment algorithms for preeclampsia in Italy: a prospective multicenter study. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Jun;299(6):1587–1596. PubMed PMID: 30953193; eng.
- [63] Skrastad RB, Hov GG, Blaas HG, et al. Risk assessment for preeclampsia in nulliparous women at 11–13 weeks gestational age: prospective evaluation of two algorithms. *BJOG*. 2015 Dec;122(13):1781–1788. PubMed PMID: 25471057; eng.
- [64] Park FJ, Leung CH, Poon LC, et al. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013 Dec;53(6):532–539. PubMed PMID: 23919594.
- [65] Brunelli VB, Prefumo F. Quality of first trimester risk prediction models for pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG*. 2015 Jun;122(7):904–914. PubMed PMID: 25761437; eng.
- [66] Panaitescu A, Ciobanu A, Syngelaki A, et al. Screening for pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Oct;52(4):501–506. PubMed PMID: 29896778; eng.
- [67] Litwinska M, Syngelaki A, Wright A, et al. Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Sep;52(3):365–372. PubMed PMID: 29943498.
- [68] Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):13–22. PubMed PMID: 26735990; eng.

3 Diskussion

Diese Arbeit wurde mit dem übergeordneten Ziel verfasst, einen Beitrag sowie einen möglichen Ansatz zur Verbesserung des Präeklampsiescreenings auf die spät-einsetzende Präeklampsie im ersten Trimenon zu leisten. Dies folgt der Rationale, dass hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, wie die Präeklampsie, für einen erheblichen Anteil an Komplikationen im Verlauf einer Schwangerschaft verantwortlich sind. Aktuell anerkannte Ansätze zum Screening legen den Fokus primär auf die früh-einsetzende Präeklampsie und weisen hierfür sehr gute Detektionsraten auf. Bei der spät-einsetzenden Präeklampsie sind hingegen noch deutliche Verbesserungen der Screeningperformance möglich [12].

Ein flächendeckendes Screening auf Präeklampsie im ersten Trimenon erscheint auch in Deutschland sinnvoll und empfehlenswert. In dieser Einschätzung folgen wir der Auffassung der *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) [57]. Bei einem solchen Ansatz sollte jedoch der Fokus auf einem effizienten Screening liegen, dass in einem ausgewogenen Kosten-Nutzen-Verhältnis robuste Ergebnisse liefert. Nicht zuletzt vor dem Hintergrund dieser Erwägungen legt diese Forschungsarbeit den Fokus auf die Analyse eines Screeningverfahrens, in dem einfach zu erhebenden Parameter wie maternale Anamnese ein Basistool darstellen und gezielt um die biophysikalische Marker MAP und UtA-PI ergänzt werden können. Ein solches Screening kann die Umsetzungswahrscheinlichkeit bei niedergelassenen gynäkologischen Praxen erhöhen und eine flächendeckende Anbindung der Patientinnen an ein Screening verbessern. Wie oben dargestellt, tragen die biochemischen Marker PIGF und PAPP-A in Addition zu den zuvor genannten Markern zu einer erheblichen Verbesserung der Screeningperformance bei. Diese Marker werden in Pränatalzentren standardmäßig eingesetzt, sind jedoch für niedergelassene Gynäkologen mit einem logistischen, zeitlichen und technischen Mehraufwand verbunden und wurden in dieser Forschungsarbeit nicht im Detail erörtert.

Die vorliegende retrospektive Kohortenstudie ergänzt existierende Studien im Bereich der pränatalen Diagnostik. Sie ist die erste deutsche Studie, die bestehende Algorithmen zur Risikoberechnung der spät-einsetzenden Präeklampsie während des ETS in einem deutschen Kollektiv eines DEGUM 3 zertifizierten Pränatalzentrum evaluiert und anhand einer Konkordanzanalyse maternale Einflussfaktoren als Ursachen für diskordante Testergebnisse untersucht.

3.1 Studienkollektiv und Patientencharakteristika

Das Studienkollektiv unserer Forschungsarbeit besteht aus einer vorselektierten Patientengruppe von insgesamt 6.113 Patientinnen. Von dieser wurde ein Teil bedingt durch Auffälligkeiten in einer Routine-Untersuchung zu einer intensivierten Untersuchung im Rahmen des ETS Screenings in unser Pränatalzentrum überwiesen. Daneben enthält das Studienkollektiv Patientinnen, welche im Rahmen einer Selbstzahlerleistung das ETS mit integriertem Präeklampsiescreening nutzen möchten. Die o.g. Vorselektion bedingt, dass die vorliegenden Ergebnisse einer limitierten Generalisierbarkeit unterliegen und sich nicht uneingeschränkt auf ein deutsches Durchschnittskollektiv übertragen lassen. Hierzu bedarf es einer Überprüfung der vorliegenden Ergebnisse in einer multizentrisch angelegten Studie, um eine höhere sozio-ökonomische Diversität im Studienkollektiv zu erzielen.

3.1.1 Subkollektive nach Endpunkten

Unser Kollektiv lässt sich unter Bezugnahme auf die Entwicklung einer Präeklampsie in drei Subkollektive untergliedern:

1. Keine Präeklampsie (n=5.315)
2. Früh-einsetzende Präeklampsie (n=19)
3. Spät-einsetzende Präeklampsie (n=79)

Dabei zeigt sich im Hinblick auf die Risikofaktoren, dass im Kollektiv der Präeklampsien die Mittelwerte von BMI, MAP, UtA-PI höher und PAPP-A niedriger sind als im gesunden Vergleichskollektiv. Die Mittelwerte im Kollektiv der früh-einsetzenden Präeklampsien weichen deutlicher von der Norm ab als im Kollektiv der spät-einsetzenden Präeklampsien. Dieser Trend zeichnet sich bereits in mehreren Studien ab und kann somit auch in unserem deutschen Kollektiv bestätigt werden [12, 83, 84, 98].

Im Hinblick auf den Risikofaktor maternales Alter weist das Kollektiv der früh-einsetzenden Präeklampsien ein höheres mittleres Alter, das der spät-einsetzenden Präeklampsien ein niedrigeres mittleres Alter als das Vergleichskollektiv auf. Dieser Trend zeigt sich auch in der Vergleichsstudie von Park et al., nicht hingegen in den Ausgangsstudien von Poon et al. [83, 87].

3.1.2 Inzidenz der Präeklampsie

Verglichen mit einer erwarteten Präeklampsierate von 2-4% in Westeuropa [6-8], ist in unserem Kollektiv die Präeklampsie mit einer Rate von 1,8% unterrepräsentiert. Diese vergleichsweise geringe Rate ist u.a. durch die Charakteristika unseres Kollektivs zu erklären. In Bezug auf die

ethnische Zusammensetzung ist anzumerken, dass unser Kollektiv in weiten Teilen aus kaukasischen Patientinnen besteht. Mit 0,5% (0,1% Differenz durch Rundungsunsicherheit zu Angaben im Paper) bilden Patientinnen mit *high-risk* Ethnizitäten, wie einer afrokaribischen oder südasiatischen Herkunft, auch im Vergleich zu anderen relevanten Studien nur einen geringen Anteil unseres Kollektivs. So betrug der Anteil der Ethnizitäten ‚Black‘ oder ‚Indian/Pakistani‘ im Kollektiv in dem die Algorithmen durch Poon et al. entwickelt wurden 25,1% mit einer resultierenden Inzidenz der Präeklampsie von insgesamt 2,0% (0,5% früh-einsetzend, 1,5% spät-einsetzend) [83]. In einer weiteren Studie von Park et al. betrug der Anteil von Patientinnen afrokaribischer oder südasiatischer Herkunft 11,2% mit einer resultierenden Inzidenz der Präeklampsie von insgesamt 2,8% (0,4% früh-einsetzend, 2,4% spät-einsetzend)[87]. Auch im Hinblick auf die Familien- und Eigenanamnese einer Präeklampsie weist unser Kollektiv eher geringere Raten auf. So haben 2,1% unserer Patientinnen in vorherigen Schwangerschaften eine Präeklampsie erlitten (bei Poon et al 2,9%, bei Park et al. 1,8%) und 1,3% weisen eine positive Familienanamnese einer Präeklampsie auf (bei Poon et al 4,1%, bei Park et al. 1,8%). Des Weiteren fällt ein im Mittel geringfügig niedrigerer BMI unserer Patientinnen von 23,7 im Vergleich zu Poon et al. (BMI 24,5) und Park et al. (BMI 24,0) auf [83, 87].

Resultierend aus zuvor erläuterten Merkmalen, kann unser Kollektiv als ein *low-risk* Kollektiv charakterisiert werden. Vor dem Hintergrund der Zielsetzung dieser Arbeit, zur Weiterentwicklung bestehender Algorithmen beizutragen, bietet unser Kollektiv somit Potenzial, um Ansatzpunkte für die Verbesserung der Detektionsraten in einem solchen *low-risk* Kollektiv deutscher Patientinnen herauszuarbeiten.

Einen weiteren entscheidenden Einflussfaktor auf die Präeklampsieinzidenz stellt die präventive Aspiringabe dar. In unserem Kollektiv wurde 604 Patientinnen eine präventive Aspiringabe empfohlen (Risiko >1:100 für das erleiden einer Präeklampsie). Dass dadurch eine Senkung der Inzidenz gegeben sein kann, sei an dieser Stelle vollständigshalber erwähnt und wird im Verlauf, basierend auf relevanten voranzustellenden Diskussionspunkten, erörtert.

Bedingt durch die gewählte Methodik der postpartalen Outcome Erhebung lässt sich eine Unsicherheit in der lückenlosen Erfassung aller Präeklampsien nicht vollständig ausschließen. Nachfolgend soll aufgezeigt werden, welche Maßnahmen im Rahmen der Forschungsarbeit ergriffen wurden, um dieser o.g. Limitation entgegenzuwirken und so trotz gewählter Methodik eine hohe Aussagekraft der erhobenen Daten zu gewährleisten.

3.2 Erörterung verwendeter Datenquellen

Die postpartalen Outcome Erhebung fand im Rahmen der routinemäßigen Erhebung des Schwangerschaftsoutcomes der Praxisstandorte von praenatal.de statt. Im Rahmen dieser wurde jeder Patientin eine standardisierte Outcome Karte in den Mutterpass gelegt, anhand welcher die Geburtsklinik, der betreuende Gynäkologe und/oder die Schwangere selbst das Schwangerschaft Outcome zurückmelden konnte. Neben verschiedenen Fragen zum Schwangerschaftsausgang wurden zudem explizit Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft erfragt. Die Outcome Daten basieren zu 50,8% auf einer Rückmeldung über diese Rückmeldekarten. Bei nicht erfolgter Rückmeldung wurde, bei vorliegender Einverständniserklärung, der zuweisende Gynäkologe oder die Patientin selbst kontaktiert. Die Kontaktaufnahme mit Patientinnen erfolgte primär per Telefon. Behandelnde Gynäkologen wurden im Rahmen der Outcome Erhebung über eine standardisierte Faxanfrage kontaktiert. 22,4% bzw. 24,7% der Outcome Daten basieren auf den zuvor genannten Erhebungsmethoden. Die übrigen 2,1% der Daten basieren auf weiteren, nicht standardisierten Quellen (u.a. Mutterpass). Anhand dieses gestaffelten Vorgehens konnten wir eine Outcome Rate von 94,2% erreichen. Im Rahmen der geschilderten Methodik kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass Präeklampsiefälle unerfasst blieben. Um die Qualität der Datenbasis zu optimieren, wurde in Fällen einer berichteten *Sectio Caesarea* vor der vollendeten 37. SSW ohne vorliegende Indikationsstellung eine sekundäre Abfrage über standardisierte Faxanfragen an die behandelnden Gynäkologen in die Datenerhebung integriert. Retrospektiv betrachtet hätte die Qualität unserer Daten durch eine standardisierte Auswertung von Entlassungsberichten noch weiter verbessert werden können.

3.3 Evaluation der Risikoalgorithmen im ersten Trimenon

Diese Forschungsarbeit leistet eine Evaluation der Algorithmen für die spät-einsetzende Präeklampsie aus der Arbeitsgruppe von Poon et al., welche im Rahmen der Entwicklung der heute genutzten FMF UK Algorithmen zum Präeklampsiescreening im ersten Trimenon entwickelt wurden [72, 73, 83]. Ein wesentlicher Vorteil in unserem Studiendesign liegt darin, dass die getesteten drei Algorithmen auf einem konstanten Studienkollektiv basieren. Nachfolgend aufgeführte Algorithmen wurden getestet:

1. ein rein anamnestischer Algorithmus – „Apriori“ [83]
2. ein Algorithmus mit anamnestischen Markern und dem biophysikalischen Marker MAP – „Apriori+MAP“ [72]
3. ein Algorithmus, welcher zusätzlich noch den biophysikalischen Marker UtA-PI inkludiert – „Apriori+MAP+IUtA-PI“ [73]

Auch der vorgenommene Vergleich der o.g. Algorithmen baut auf einem konstanten Studienkollektiv auf. Die gewählte Methodik schafft somit eine gute Vergleichbarkeit der Studienergebnisse.

3.3.1 Evaluation anhand eines fixen Cutoff von >1:100

Ein Teil der vorliegenden Studienergebnisse basiert auf einer Evaluation anhand eines fixen Cutoff von >1:100. Die Fixierung des Cutoff orientiert sich an Empfehlungen relevanter Vergleichsstudien und der Durchführung im klinischen Setting. In einem solchen wird anhand eines Cutoff von >1:100 oder >1:150 entschieden, ob eine Patientin als Screen-Positiv (= hohes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie) oder Screen-Negativ (= niedriges Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie) eingestuft wird [44, 65].

In unserem Kollektiv konnten wir mit dem Screening anhand eines rein anamnestischen Algorithmus eine DR von 65,8% (FPR 33,7%) einer spät-einsetzenden Präeklampsie erreichen. Unter Anwendung des Apriori+MAP Algorithmus konnte eine DR von 89,9% (FPR 49,0%), sowie unter Anwendung des Apriori+MAP+IUta-PI Algorithmus eine DR von 86,1% (FPR 40,0%) erreicht werden. Durch die Implikation der biophysikalischen Marker lässt sich somit eine deutliche Verbesserung der DR erzielen. Durch die Hinzunahme von UtA-PI wird die DR zwar um fast 4% gesenkt, es findet sich jedoch gleichzeitig eine Verbesserung der FPR um rund 10%. Durch die Hinzunahme des UtA-PI zeigt sich somit ein Trend zur Verbesserung im Hinblick auf die gesamte Screeningperformance.

Eine FRP von bis zu 50% unter dem o.g. Cutoff ist als eine Limitation des angewandten Screeningalgorithmen zu bewerten, weshalb diese in unserem Kollektiv als nur bedingt praxistauglich einzustufen sind. Unter Anwendung dieses Ansatzes im klinischen Setting würde somit ein hoher Anteil an verzichtbaren Indikationen zur präventiven Aspiringabe resultieren. Die Optimierung eines spezifischen Cutoff für unser Kollektiv ist folglich ein sinnvoller Ansatzpunkt für zukünftige Studien und kann u.a. durch die Herleitung des Cutoffs mittels Youden-Index erreicht werden.

Bei der Auswahl eines geeigneten Cutoff ist insbesondere die Ethnizität als maternaler Einflussfaktor zu berücksichtigen. Dies belegt eine Sekundäranalyse von Tan et al. mit Fokus auf die *preterm* Präeklampsie. Anhand der verwendeten Risikoberechnung (Cutoff >1:100, Marker: maternale Faktoren, MAP, UtA-PI und PIGF) konnte bei Patientinnen kaukasischer Herkunft bei einer Screen-Positiv-Rate von 10% eine DR einer frühen (hier vor vollendeter 32.SSW), *preterm* und *term* Präeklampsie von 88%, 69% bzw. 40% erreicht

werden [65]. Analog konnte bei Patientinnen mit afrokaribischer Herkunft bei einer Screen-Positiv-Rate 34% eine DR von 100%, 92% bzw. 75% erreicht werden [65]. Es zeigt sich, dass in einem kaukasischen Kollektiv sowohl die Screen-Positiv-Rate, als auch die DR im Vergleich zu einem afrokaribischen Kollektiv niedriger sind. Die Studie von Akolekar et al. zeigt ähnliche Ergebnisse [69]. Obwohl in den o.g. Studien der Ansatz zur Berechnung der *preterm* Präeklampsie benutzt wurde, zeigen sich die Tendenzen ebenfalls deutlich in den DR der *term* Präeklampsien. Hieraus ist zu schließen, dass die Tendenzen auch auf das Kollektiv der spät-einsetzenden Präeklampsie, welche im Fokus unserer Arbeit steht, übertragbar sind.

Den Aspekt eines ethniziätsspezifischen Cutoff nutzt u.a. die FMF UK zur Spezifizierung ihrer Risikoalgorithmen und empfehlen eine Anpassung des Cutoff auf >1:150 für ein kaukasisches Kollektiv. Die Forschungsgruppe konnte zeigen, dass im Vergleich zu einem Cutoff von >1:100, die DR um rund 10% gesteigert werden kann (von 69,1% auf 80,5%) mit einer gleichzeitigen geringen Steigerung der Screen-Positiv-Rate von 10,4% auf 15,6% [44, 65].

3.3.2 Evaluation anhand der fixen Falsch-Positiv-Rate von 10%

Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit der Ergebnisse unserer Forschungsarbeit mit weiteren relevanten Studien wurde als weiterer Ansatz eine Risikoberechnung unter Anwendung einer fixen FPR von 10% gewählt.

Unter diesem Ansatz erzielten die relevanten Ausgangsstudien von Poon et al. eine DR der spät-einsetzenden Präeklampsie von 41,4% für das Apriori Risiko alleine, 52,3% für Apriori+MAP und 57,0% für das Apriori+MAP+UtA-PI [72, 73, 83]. Analog zu diesen Ergebnissen konnten wir eine DR von 34,2%, 50,6% sowie 57,0% erreichen. Unsere Ergebnisse bestätigen ergo den Nutzen der Implikation von biophysikalischen Markern im Screeningalgorithmus. Die geringere DR des rein anamnestischen Algorithmus (Apriori) in unserer Studie erklärt sich im Wesentlichen durch die Zusammensetzung unseres Kollektivs mit einer Unterrepräsentation der relevanten Risikofaktoren (hoher BMI, Risikoethnizitäten, Präeklampsie in der Familien- oder und Eigenanamnese).

Auch in Vergleichsstudien zeigt sich die Ethnizität als einer der maßgeblichen Einflussfaktoren auf die Screeningperformance unter Anwendung eines fixen Cutoffs von 10%. So evaluierten Di Martino et al. 2018 in einem italienischen Studienkollektiv die Apriori Risikoalgorithmen der FMF UK. Diese umfassen neben den von uns inkludierten Risikofaktoren zusätzlich die Art der Empfängnis, SLE/APLS, chronische Hypertonie, DM-Typ 1 [98]. Di Martino et al. erzielten bei Anwendung dieses Algorithmus eine DR von 44,1% bei einer FPR von 10% für eine spät-

einsetzende Präeklampsie (58,2% für die früh-einsetzende) [98]. Ähnlich zu unserer Forschungsarbeit wird die Diskrepanz der Detektionsraten zur Primärstudie von Di Martino et al. im Wesentlichen durch die hohe Rate an kaukasischen Patientinnen in ihrem Kollektiv (94,7%) erklärt [98]. Dies unterstützt den in unserer Studie aufgezeigten Einfluss der Ethnizität auf die Screeningperformance.

Die o.g. Studie von Park et al. aus 2013 weist eine ähnliche Zielsetzung wie unsere Forschungsarbeit auf. In ebendieser konnte unter Nutzung des FMF UK Algorithmus (FPR 10%) eine DR der spät-einsetzenden Präeklampsie auf Basis des Apriori Risikos von 21,1%, Apriori+MAP von 31,0% und Apriori+MAP+UtA-PI von 35,2% erreicht werden [87]. Der verwendete Algorithmus von Park et al. unterscheidet sich u.a. durch eine andere Auswahl und Gewichtung der Risikofaktoren von dem verwendeten Algorithmus in unserer Forschungsarbeit. Park et al. erzielen in Hinblick auf die spät-einsetzende Präeklampsie eine schlechtere Screeningperformance verglichen mit unseren Studienergebnissen. Anzumerken ist hierbei, dass der Fokus von Park et al. auf der Detektion einer früh-einsetzenden Präeklampsie liegt. Unter Berücksichtigung eines Anteils von 11,2% von *high-risk* Ethnizitäten im Kollektiv, sehen auch Park et al. die Ethnizität als maßgeblichen Einflussfaktor auf die Screeningperformance und unterstreichen somit ebenfalls unsere Erklärung der niedrigen Detektionsrate des Apriori-Algorithmus.

3.4 Einfluss der Aspirinprophylaxe auf die Studienergebnisse

Wie in der Einleitung ausführlich dargelegt, verringert die korrekte und rechtzeitige präventive Gabe von Aspirin die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Präeklampsie – im speziellen der *preterm* Präeklampsien [93]. Wie o.g. handelt es sich bei unserem Studienkollektiv um ein retrospektiv generiertes Kollektiv aus der routinemäßigen Patientenversorgung unseres Pränatalzentrums. Bei Patientinnen mit einem Risiko $>1:100$ gemäß des jeweiligen aktuellen FMF-UK Algorithmus zur Risikoberechnung einer Präeklampsie wird in unserer Praxis die präventive Aspiringabe gemäß den Empfehlungen der FMF UK empfohlen. Diese Empfehlung wurde 604 Patientinnen ausgesprochen.

Um verlässliche Daten im Hinblick auf die Evaluation der Algorithmen zu gewährleisten, wäre eine Einbeziehung des Effekts von Aspirin in die Evaluation der Algorithmen notwendig. Eine fundierte Datengrundlage zur Einnahme von Aspirin liegt uns nicht vor. Dies betrifft primär Informationen darüber, ob der niedergelassene Gynäkologe Aspirin verschrieben hat und /oder ob eine regelmäßige Einnahme erfolgt ist. In diesem Sachverhalt ist eine zentrale Limitation des retrospektiven Studiendesigns einzuräumen. Im Falle einer effektiven Aspirinprävention wäre

von einer Reduktion der Inzidenz, DR und einer Erhöhung der FPR in unserem Studienkollektiv auszugehen. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die berechneten Inzidenzen und Detektionsraten in unserem Studienkollektiv falsch niedrig sind und ohne Einfluss der Aspirinprophylaxe höher gewesen wären. Dementgegen ist anzumerken, dass die Ergebnisse der o.g. ASPRE Studie nur eine signifikante Senkung der Fälle von *preterm* Präeklampsien unter Aspirinprophylaxe darlegen konnte. Für Fälle einer *term* Präeklampsie ergaben sich keine signifikanten Änderungen [93]. Hieraus ist zu folgern, dass sich aus der o.g. Limitation unseres Studiendesigns Unsicherheiten ergeben, diese aber primär im Kollektiv der früh-einsetzenden Präeklampsien zu finden sein müssten, welche nicht im Fokus unserer Forschungsarbeit stehen.

3.5 Ausweitung des Screenings auf den zweiten und dritten Trimenon

Der Fokus des Präeklampsiescreenings zum Zeitpunkt des ETS liegt im klinischen Setting auf der Detektion der früh-einsetzenden Präeklampsie. Hierbei ist es oberstes Ziel, vor allem Patientinnen mit einem hohen Risiko für eine früh-einsetzende Präeklampsie zu detektieren, da diese, wie oben ausführlich erläutert, signifikant von einer Aspirinprophylaxe profitieren.

Im bisherigen Verlauf der Forschungsarbeit konnte gezeigt werden, dass die Risikoberechnung zum Zeitpunkt des ETS deutlich bessere Detektionsraten einer früh-einsetzenden Präeklampsie ergeben. Prozentual überwiegen die spät-einsetzenden Präeklampsien den früh-einsetzenden Präeklampsien jedoch deutlich [99]. Aus diesem Grund lässt sich schließen, dass ein ausschließlicher Fokus auf die früh-einsetzende Präeklampsie im Präeklampsiescreening zu kurz gegriffen wäre. Umso sachdienlicher erscheint es, das Screening auf einen späteren Zeitpunkt in der Schwangerschaft auszuweiten. Ein solches mehrstufiges Screeningverfahren bietet die Möglichkeit, die vergleichsweise niedrigen Detektionsraten einer spät-einsetzenden Präeklampsie zum Zeitpunkt des ETS zu kompensieren und Patientinnen ein umfassenderes Risikomanagement zu bieten.

3.5.1 Empfehlungen der FMF UK zum mehrstufigen Screeningverfahren

Das o.g. mehrstufige Screeningverfahren wird fortwährend im wissenschaftlichen Diskurs erörtert. Ein, in diesem Kontext, kürzlich erschienenenes Paper von Poon et al. leitet Empfehlungen ab, wie die Risikostratifizierung im zweiten und dritten Trimenon weitergeführt werden kann [100]: Hiernach besteht bei Patientinnen, die bereits im ETS ein hohes Risiko für eine Präeklampsie aufweisen, ergänzend zur Indikation einer präventiven Aspiringabe eine Indikation für engmaschigere Kontrollen. Das Screening im zweiten und dritten Trimenon soll nach den abgeleiteten Empfehlungen routinemäßig bei allen Schwangeren durchgeführt werden. Dies gilt unabhängig von der Risikoeinstufung im frühen Präeklampsiescreening. Im zweiten

Trimenon erfolgt eine erneute, routinemäßige Messung des UtA-PI – vorzugsweise in Kombination mit einer erneuten Risikoberechnung anhand von Algorithmen der FMF UK (maternale Anamnese, MAP, UtA-PI, sFlt-1 und PlGF) [101]. Anhand der Risikoneigung basierend auf den Screening Ergebnissen werden Patientinnen reklassifiziert (*high-, intermediate-* und *low-risk*):

- *High-risk* Patientinnen sollen wöchentlich klinisch kontrolliert werden (Überprüfung auf Hypertonie/Proteinurie). Alternativ kann darüber hinaus, anhand des sFlt-1/PlGF-Ratio das Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie erhoben werden. Bei einem klinischen Verdacht einer Präeklampsie >24. SSW wird die sFlt-1/PlGF-Ratio zur Risikoabschätzung herangezogen
- *Intermediate-risk* Patientinnen werden in der 30.-34. SSW erneut anhand einer maternalen Anamnese, MAP, sFlt-1 und PlGF gescreent [102]
- *Low-risk* Patientinnen erhalten die routinemäßigen Kontrollen sowie eine Risikoberechnung in der 35.-37.SSW[103]; alternativ eine Berechnung des sFlt-1/PlGF-Ratio

Alternativ zu den FMF UK Algorithmen zu diesem Schwangerschaftszeitpunkt kann eine Berechnung des sFlt-1/PlGF-Ratio im Zeitraum von der 24.-28. SSW erfolgen, anhand welcher die Intensität der Kontrollen in den folgenden Schwangerschaftswochen abgeleitet wird[100].

Ein erneutes Screening im dritten Trimenon soll routinemäßig bei allen Schwangeren durchgeführt werden, unabhängig von der Risikoeinstufung im frühen Präeklampsiescreening. Hierfür kann entweder die sFlt-1/PlGF-Ratio oder der FMF UK Risikoalgorithmus für diesen Schwangerschaftszeitpunkt genutzt werden [103].

Ein Screening wie vorangegangen ausgeführt wird derzeit seitens der DGGG nicht empfohlen:

„Das Screening auf Präeklampsie im 2. und 3. Trimenon besteht in der regelmäßigen Erhebung von Blutdruck und Proteinurie bei jeder Untersuchung nach Mutterschaftsrichtlinien. Nach aktueller Studienlage kann ein darüberhinausgehendes Screening auf Präeklampsie im 2. und 3. Trimenon nicht empfohlen werden“[4].

„Zur Risikoabschätzung einer Präeklampsie im Sinne der Prädiktion kann die Dopplersonographie der A. uterinae sowie die Bestimmung angiogener Faktoren zum Einsatz kommen“[4].

3.5.2 Einbindung des sFlt-1/PIGF Quotienten in das Screeningverfahren

Wie oben angeführt, kann u.a. zur Detektion einer spät-einsetzenden Präeklampsie die sFlt-1/PIGF Ratio herangezogen werden. In einer prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie (PROGNOSIS Studie) untersuchten Zeilser et al. die sFlt-1/PIGF Ratio bei Schwangeren mit dem klinischen Verdacht auf eine Präeklampsie im Zeitraum 24+0 bis 36+6 SSW. Sie konnten zeigen, dass bei einer sFlt-1/PIGF Ratio <38 das Auftreten einer Präeklampsie in der nächsten Woche unwahrscheinlich ist (negativer prädiktiver Wert 99,3%) [104]. Dementgegen ist bei einer sFlt-1/PIGF Ratio >38 die Entwicklung einer Präeklampsie wahrscheinlich (positiv prädiktiver Wert nur 36,7%) [104]. Die Anwendung dieser Ratio ist somit insbesondere hilfreich, um eine sich manifestierende Präeklampsie in der nächsten Woche bei begründetem Verdacht auszuschließen.

Die DGGG rät von einem generellen Screening mittels des sFlt-1/PIGF Ratio ab:

„Ein Screening mit dem sFlt-1/PIGF-Quotienten bei allen Schwangeren soll aufgrund der geringen Prävalenz und der nur sehr geringen Vorhersageraten nicht erfolgen. [...] Die Bestimmung der angiogenen Faktoren kann [jedoch] unterstützend und ergänzend zur klinischen Untersuchung mit dem Ziel der Sicherung und des Ausschlusses der Diagnose Präeklampsie erfolgen“ [4].

3.6 Konkordanzanalyse der Screeningalgorithmen

Die in dieser Studie verwendete Konkordanzanalyse vergleicht paarweise die Screening Ergebnisse der drei evaluierten Algorithmen (Cutoff $>1:100$) anhand der Fälle der spät-einsetzenden Präeklampsien ($n=79$). Die Analyse umfasst dabei zwei Schritte:

1. Analyse der patientenspezifischen Ergebnisse zweier Algorithmen im Hinblick auf deren Konkordanz
2. Analyse maternaler Einflussfaktoren zur Erforschung von Ursachen diskordanter Testergebnisse

Die theoretischen Grundlagen des ersten Analyseschrittes seien zum besseren Verständnis der Konkordanzanalyse nachfolgend erläutert: Zunächst werden die patientenspezifischen Testergebnisse dahingehend analysiert, ob die verglichenen Algorithmen zur gleichen Risikoeinstufung führen. Eine unterschiedliche Einstufung ergibt eine Diskordanz. Zu beachten ist, dass zwischen der Anzahl der Diskordanzen und der Detektionsrate zwar ein gewisser Zusammenhang besteht, diese sich jedoch nicht bedingen müssen. Dies soll im nachfolgenden

Beispiel kurz veranschaulicht werden. Anhand zweier Tests namens A und B werden 20 Patientinnen, welche eine Präeklampsie erlitten haben, untersucht:

Beispiel 1: Patientinnen 1-20 werden getestet. Test A ergibt für die Patientinnen 1-10 ein positives Testergebnis, für die Restlichen ein negatives. Test B für die Patientinnen 11-20 ein positives Testergebnis, für die Restlichen ein negatives.

Beide Tests haben eine identische DR (10/20 Patientinnen positiv) von 50%, jedoch eine hohe Diskordanz von 100%, da sie alle Patientinnen unterschiedlich eingestuft haben.

Beispiel 2: Patientinnen 1-20 werden getestet. Test A ergibt für die Patientinnen 1-10 ein positives Ergebnis, für die Restlichen ein negatives. Test B für die Patientinnen 1-10 ein positives Ergebnis, für die Restlichen ein negatives.

Beide Tests haben wieder eine identische DR (10/20 Patientinnen positiv) von 50%, jedoch eine Diskordanz von 0%, da sie alle Patientinnen gleich eingestuft haben.

Das o.g. Beispiel verdeutlicht, dass hohe Diskordanzen nicht zwangsläufig mit Unterschieden in den DR einhergehen. Dementgegen bedingen Unterschiede in den DR immer Diskordanzen.

Der zweite Analyseschritt basiert auf einer logistischen Regression mit einem Bayes'schen Ansatz – auf weitere Ausführungen dieses Analyseschrittes wird bewusst verzichtet und auf den in Rahmen dieser Forschungsarbeit erschienenen Fachartikel verwiesen.

3.6.1 Analysen Apriori vs. Apriori+MAP und Apriori vs. Apriori+MAP+IUtA-PI

In der Analyse des rein anamnestischen Apriori Algorithmus und des Algorithmus Apriori+MAP lassen sich im ausgewählten Subkollektiv 23 diskordante Testergebnisse detektieren. Gleichzeitig verbessert sich die DR durch die Hinzunahme des Markers MAP von 65,8% auf 89,9%. Wie oben erläutert ist zu folgern, dass ein Teil der diskordanten Testergebnisse durch einen Unterschied in der DR bedingt ist.

Ein ähnlicher Trend ergibt sich im Vergleich der Algorithmen Apriori vs. Apriori+MAP+IUtA-PI. Hier ergeben sich im Vergleich 26 diskordante Testergebnisse. Durch die Hinzunahme der Marker MAP+IUtA-PI kann auch hier eine deutliche Verbesserung der DR von 65,8% auf 86,1% erzielt werden. Wie o.g. ist auch in dieser Analyse davon auszugehen, dass ein Teil der diskordanten Testergebnisse durch die unterschiedliche DR begründet ist.

In den beiden zuvor genannten Konkordanzanalysen zeigt einzig der Einflussfaktor „BMI<25“ einen signifikanten Einfluss auf die Konkordanz der Testergebnisse: Bei einem BMI<25 ist die Wahrscheinlichkeit einer Diskordanz zweier Testergebnisse erhöht.

Im Gesamtkollektiv der in der Konkordanzanalyse untersuchten Patientinnen (n=79) sind, auf Basis der zuvor genannten Analysen, in 29,1% (23/79 Fälle) und 32,9% (26/79) der Fälle diskordante Testergebnisse zu erwarten. In einer separaten Analyse der Patientinnen Subgruppe mit BMI<25 treten analog diskordante Testergebnisse in 42,7% bzw. 47,6% der Fälle auf. Hieraus ist zu folgern, dass eine Mehrheit der Diskordanzen im Subkollektiv der Patientinnen mit einem BMI< 25 auftritt.

Die DR einer spät-einsetzenden Präeklampsie (bei fixem Cutoff >1:100) im Subkollektiv der Patientinnen mit einem BMI<25 beträgt für den Apriori Algorithmus allein 48,8%, für Apriori+MAP 90,2% und für Apriori+MAP+UtA-PI 80,5%. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv kann in diesem Subkollektiv, unter Hinzunahme der biophysikalischen Marker, ein deutlicherer Anstieg der DR erzielt werden. In Zusammenschau mit dem, in der Konkordanzanalyse nachgewiesenen, signifikanten Einfluss des Faktors BMI<25 auf diskordante Testergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass diese Subgruppe stark von der Implikation der biophysikalischen Marker in das Screening profitiert.

Vice versa verringert der Einflussfaktor BMI \geq 25 die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten diskordanter Testergebnisse in den o.g. Analysen. Dies lässt sich auch im Hinblick auf die DR in diesem Subkollektiv bestätigen. Die DR einer spät-einsetzenden Präeklampsie (bei fixem Cutoff >1:100) im Subkollektiv der Patientinnen mit einem BMI \geq 25 beträgt für den Apriori Algorithmus allein 84,2%, für Apriori+MAP 89,5% und für Apriori+MAP+UtA-PI 92,1%. Die bereits hohen Detektionsraten des Apriori Algorithmus in diesem Subkollektiv lassen sich durch die Hinzunahme biophysikalischer Marker nur geringfügig verbessern.

Nachgelagert wurden mögliche Ursachen der geringen Screeningperformance des Apriori Algorithmus im Subkollektiv der Patientinnen mit BMI<25 erörtert: Ein möglicher Grund liegt in der Zusammensetzung des Apriori Algorithmus aus lediglich fünf Variablen (maternales Alter, BMI, Ethnizität, Familien- oder Eigenanamnese der Präeklampsie). Bei einem vorwiegend kaukasischen Kollektiv wie unserem, mit einer hohen Rate an Nulliparae und einer geringen Rate an Patientinnen mit positiver Familienanamnese bilden das maternale Alter und der (erhöhte) BMI umso wichtigere Parameter. Bei schlanken Frauen unseres Kollektivs entfällt somit einer der zentralen Marker des Algorithmus, wodurch die geringe DR begründet werden kann. Eine zentrale Limitation des Apriori Algorithmus in unserem Kollektiv ist somit in der

zahlenmäßig geringen Parameterauswahl zu sehen. Insbesondere bei schlanken Patientinnen besteht unter Anwendung dieses Algorithmus die Gefahr, ein erhöhtes Risiko einer spät-einsetzenden Präeklampsie zu unterschätzen.

Dementgegen sind die Parameter MAP und UtA-PI aufgrund der Einbeziehung in Form von MoM Werten an das jeweilige Kollektiv angepasst. Sie tragen daher kollektivunabhängig und in unserem Falle besonders im Subkollektiv der Patientinnen mit BMI<25 zur Verbesserung der Screeningperformance bei [65, 70].

Vice versa ist anzunehmen, dass Patientinnen mit einem BMI>25 per se im Apriori Algorithmus als positiv eingestuft werden, sodass die Hinzunahme der biophysikalischen Marker keinen wesentlichen Benefit im Hinblick auf die DR erbringt (eine Verbesserung der FPR ist jedoch anzunehmen).

Übrige analysierte Einflussfaktoren (Diabetes mellitus, Eigen- und Familienanamnese der Präeklampsie, Autoimmunerkrankungen, APLS, mUtA-PI, MAP, PAPP-A MoM, PAPP-A, assistierte Empfängnis, Rauchen, Alter >40Jahre, Diast. RR >110mmHg, chronische Hypertension) haben keinen signifikanten Einfluss auf Diskordanzen in den Testergebnissen.

3.6.2 Analyse Apriori+MAP vs. Apriori+MAP+UtA-PI

In der Konkordanzanalyse der Algorithmen Apriori+MAP vs. Apriori+MAP+IUtA-PI treten wenige diskordante Testergebnisse auf (9/79 Fälle; 11,4%). Der Einflussfaktor MAP zeigt sich in dieser Analyse alleinig signifikant und beeinflusst die Anzahl der diskordanten Testergebnisse negativ korrelierend (je höher der MAP, desto geringer die Wahrscheinlichkeit für diskordante Testergebnisse).

Wie im Punkt „Evaluation anhand eines fixen Cutoffs von >1:100“ genannt, sinken unter Hinzunahme des UtA-PI in den Screeningalgorithmus die DR und die FPR, letztere deutlicher. Eine sinnvolle Erweiterung unserer Forschungsarbeit ergibt sich somit in der Untersuchung, ob auch im Subkollektiv der Patientinnen mit erhöhtem MAP durch die Hinzunahme des UtA-PI eine Verbesserung der Gesamtscreeningperformance durch eine Verringerung der FPR erzielt werden kann. Dies wäre im Subkollektiv der Patientinnen mit einem erhöhten MAP zu erwarten.

Übrige analysierte Einflussfaktoren (Diabetes mellitus, BMI<25, Eigen- und Familienanamnese der Präeklampsie, Autoimmunerkrankungen, APLS, mUtA-PI, PAPP-A MoM, PAPP-A, Art der Empfängnis, Rauchen, Alter >40 Jahre, Diast. RR >110mmHg, chronische Hypertension) haben keinen signifikanten Einfluss auf die Rate an diskordanten Testergebnissen.

Wie o.g. ist die durchgeführte Konkordanzanalyse in diesem Themengebiet die Erste ihrer Art. Vergleichbare Studien zur Diskussion unserer Ergebnisse liegen aktuell nicht vor.

3.7 Stärken, Limitationen und Erweiterungen der Forschungsarbeit

Die vorliegende Arbeit mit Fokus auf die Konkordanzanalyse der Screeningalgorithmen ist die erste ihrer Art. Gleiches gilt für die Evaluation bestehender Algorithmen des frühen Präeklampsiescreenings anhand eines deutschen Kollektivs. Die vorliegenden Ergebnisse tragen damit zur Erweiterung des wissenschaftlichen Diskurses der Screeningalgorithmen im ersten Trimenon bei.

Auch trägt die Arbeit dazu bei, Ansätze abzuleiten, um für eine Subgruppe von Patientinnen die Screeningperformance durch eine gezielte Hinzunahme von biophysikalischen Markern zu verbessern. Im Hinblick auf das Zeit- und Ressourcenmanagement des Gesundheitssystems können hieraus Trends abgeleitet werden. Ein möglicher Ansatz könnte sein, zeitaufwändige Parametererhebungen des MAP und UtA-PI im Basisscreening nun differenzierter in bestimmten Subkollektiven zu nutzen, in welchen ein hoher Benefit zu erwarten ist. Erste Ansätze zu einem mehrschrittigen Präeklampsiescreening im ersten Trimenon liefern Wright et al. bereits in einer Studie von 2016. In dieser wird die Möglichkeit untersucht, ein Routine-Screening auf *preterm* Präeklampsie zweischrittig durchzuführen. Nach diesem Ansatz sollen allen Schwangerschaften durch eine Kombination von maternalen Charakteristika und MAP gescreent werden und auf Basis des daraus resultierenden Risikos nur bei einer Subgruppe das Screening durch eine Messung des UtA-PI und PlGF komplettiert werden [105, 106].

Eine Limitierung unserer Studie liegt in der Methodik der gestaffelten postpartalen Erhebung des Schwangerschaftsoutcomes. Die gewählte Methodik birgt die Unsicherheit einer möglichen falsch niedrigen Inzidenz und kann wie o.g. in Folgestudien durch eine standardisierte Auswertung ausschließlich auf Basis von Entbindungsberichten verbessert werden.

Eine wesentliche Limitation unserer Studie ist in der nicht quantifizierbaren Einnahme von Aspirin in unserem Studienkollektiv zu sehen. Hieraus ergeben sich Unsicherheiten der Inzidenz, DR und FPR. Hierzu sei auf den Abschnitt „Einfluss der Aspirinprophylaxe auf die Studienergebnisse“ verwiesen. Die Aspirinprophylaxe kann Auswirkungen auf die Zusammensetzung des Kollektivs haben, in dem die Konkordanzanalyse durchgeführt wurde (einige spät-einsetzende Präeklampsien wurden möglicherweise durch die Aspiringabe verhindert), jedoch kann diese nicht ursächlich für diskordante Testergebnisse bei ein und derselben Patientin sein. Somit ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Konkordanzanalyse von dieser Limitation unberührt bleiben.

Der Fokus des Präeklampsiescreenings liegt im ersten Trimenon zumeist auf der früh-einsetzenden Präeklampsie. Eine weitere Limitation unserer Studie ist somit in der nur punktuellen Erörterung dieser Form der Präeklampsie zu sehen. Wesentlich hierfür ist primär die Zusammensetzung des Studienkollektivs mit lediglich 19 Fällen einer früh-einsetzenden Präeklampsie. Diese geringe Fallzahl in Verbindung mit einer zu groben Rasterung des Apriori-Algorithmus (nur drei dichotome und eine trichotome Variable) bedingt, dass in unserer Analyse keine FPR von 10% erzielt werden konnte. Eben diese ist jedoch notwendig für einen zielführenden Vergleich mit weiteren Forschungsarbeiten. Eine sinnvolle Erweiterung unserer Forschungsarbeit ergibt sich somit in der Übertragung der verwendeten Methodik, insbesondere der Konkordanzanalyse, auf ein größeres Kollektiv mit einer resultierenden höheren Rate an früh-einsetzenden Präeklampsien.

Eine weitere Limitation unserer Arbeit ergibt sich durch die fehlenden biochemischen Marker PAPP-A und PlGF als Variablen in den evaluierten Risikoalgorithmen. Der Marker PlGF wurde erst nach Beginn der Studie in die Risikoberechnung der Präeklampsie im Rahmen des ETS unserer Praxis integriert. Messwerte des PAPP-A lagen für das Patientenkollektiv vor. Diese wurden als Einflussfaktoren in der Konkordanzanalyse untersucht, nicht jedoch als Variablen in den untersuchten Risikoalgorithmen. Interessant wäre die Evaluation des Algorithmus Apriori+MAP+IUtA-PI+PAPP-A gewesen. Poon et al. konnten ihrerseits keine Verbesserung der Screening-Performance durch die Hinzunahme von PAPP-A nachweisen, sodass kein Algorithmus für die spät-einsetzende Präeklampsie unter Einbeziehung dieser vier Faktoren veröffentlicht wurde [84].

Unsere Studie befasst sich mit einem spezifischen Teilaspekt des Screenings auf Präeklampsie im ersten Trimenon, mit Fokus auf einfach zu erhebende Parameter wie Anamnese, maternale Charakteristika, sowie die klinischen Parameter MAP und UtA-PI. Die o.g. möglichen Erweiterungen erscheinen sinnvoll um den wissenschaftlichen Diskurs anzureichern, würden jedoch zu einer Änderung der Zielsetzung und Ausrichtung dieser Forschungsarbeit führen.

4 Schlussfolgerungen

Die durchgeführte retrospektive Kohortenstudie mit insgesamt 6.113 Patientinnen ist in diesem Fachgebiet die erste Studie ihrer Art. Zum einen, werden bestehende Algorithmen zum Präeklampsiescreening im ersten Trimenon auf spät-einsetzende Präeklampsien in einem deutschen Kollektiv evaluiert. Neu ist zudem die Erweiterung der Analysen durch eine Konkordanzanalyse, welche die Konkordanz verschiedener Algorithmen untersucht und anhand einer logistischen Regression ursächliche Einflussfaktoren für Diskordanzen analysiert.

Ungeachtet der o.g. Limitationen der Arbeit helfen die Ergebnisse zur Weiterentwicklung des wissenschaftlichen Diskurses und tragen dazu bei, Ansatzpunkte zur Verbesserung des Screenings auf Präeklampsie im ersten Trimenon aufzuzeigen.

Unsere Studienergebnisse bestätigen bereits existierende Studiendaten zur externen Validität der Screeningperformance bestehender Risikoberechnungen einer Präeklampsie zum Zeitpunkt des ETS. Eine niedrigere Performance des Apriori Algorithmus ist auf die Charakteristika unseres Studienkollektivs zurückzuführen. Dieses Ergebnis liefert Ansatzpunkte die kollektivübergreifende Gültigkeit rein anamnestischer Algorithmen zu hinterfragen.

Weiterhin war es uns anhand der Konkordanzanalyse möglich aufzuzeigen, dass von allen analysierten Einflussfaktoren lediglich der BMI<25 einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung diskordanter Testergebnisse im Vergleich eines rein anamnestischen Algorithmus mit Algorithmen, welche zudem biophysikalische Marker enthalten, zeigt. Abgeleitet aus diesen Ergebnissen sowie in Zusammenschau mit den Detektionsraten der spät-einsetzenden Präeklampsien bei normalgewichtigen Patientinnen ist davon auszugehen, dass diese Patientinnengruppe stark von der Integration biophysikalischer Parameter MAP und IUtA-PI in die Risikoberechnung profitiert. Vice versa bringen biophysikalische Marker bei übergewichtigen/adipösen Patientinnen keine relevante Verbesserung der DR.

Analysiert man Algorithmen, welche beide biophysikalische Marker implizieren, so zeigt sich einzig der Einflussfaktor MAP signifikant negativ korrelierend mit der Rate an diskordanten Testergebnissen. Dies lässt schließen, dass es im Hinblick auf die DR bei Patientinnen mit erhöhtem MAP irrelevant ist, welcher von beiden Algorithmen verwendet wird.

In Summe liefert die Arbeit erste Ansatzpunkte zur zielgerichteten Hinzunahme biophysikalischer Marker im Präeklampsiescreening und damit Anknüpfungspunkte zur Optimierung des Zeit- und Ressourcenmanagements im Rahmen des Präeklampsiescreenings.

5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der DR unterschiedlicher Marker Kombinationen (FPR 10%) im frühen Präeklampsiescreening nach O’Gorman et al. 2016

6 Literaturverzeichnis

1. Lo, J.O., J.F. Mission, and A.B. Caughey, *Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality*. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2013. **25**(2): p. 124-32.
2. Khan, K.S., et al., *WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review*. *Lancet*, 2006. **367**(9516): p. 1066-74.
3. Stepan, H., et al., *S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen - [S1 Guidelines: Diagnostic and Therapy of hypertensive Disorders in Pregnancy]*. Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und AG Schwangerschaftshochdruck/Gestose e.V. der DGGG, 2013: p. p 1 ff.
4. Schlembach, D., et al., *S2k Leitlinie: Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie*. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2019.
5. Brown, M.A., et al., *The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)*. *Hypertens Pregnancy*, 2001. **20**(1): p. IX-XIV.
6. Purde, M.T., et al., *Incidence of preeclampsia in pregnant Swiss women*. *Swiss Med Wkly*, 2015. **145**: p. w14175.
7. Roberts, C.L., et al., *Population-based trends in pregnancy hypertension and pre-eclampsia: an international comparative study*. *BMJ Open*, 2011. **1**(1): p. e000101.
8. von Schmidt auf Altenstadt, J.F., et al., *Pre-eclampsia increases the risk of postpartum haemorrhage: a nationwide cohort study in the Netherlands*. *PLoS One*, 2013. **8**(12): p. e81959.
9. Scholz, C., *Frühgeburt*, in *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*, R. Gätje, et al., Editors. 2015, Georg Thieme Verlag.
10. Raymond, D. and E. Peterson, *A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia*. *Obstet Gynecol Surv*, 2011. **66**(8): p. 497-506.
11. von Dadelszen, P., L.A. Magee, and J.M. Roberts, *Subclassification of preeclampsia*. *Hypertens Pregnancy*, 2003. **22**(2): p. 143-8.
12. O'Gorman, N., et al., *Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation*. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. **214**(1): p. 103 e1-103 e12.
13. O'Gorman, N., et al., *Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017. **49**(6): p. 751-755.
14. Benedetto, C., et al., *Biochemistry of HELLP syndrome*. *Adv Clin Chem*, 2011. **53**: p. 85-104.
15. Cubro, H., et al., *The Role of Interleukin-10 in the Pathophysiology of Preeclampsia*. *Curr Hypertens Rep*, 2018. **20**(4): p. 36.
16. Ahmed, A., H. Rezai, and S. Broadway-Stringer, *Evidence-Based Revised View of the Pathophysiology of Preeclampsia*. *Adv Exp Med Biol*, 2017. **956**: p. 355-374.
17. Brosens, I.A., W.B. Robertson, and H.G. Dixon, *The role of the spiral arteries in the pathogenesis of pre-eclampsia*. *J Pathol*, 1970. **101**(4): p. Pvi.
18. Egbor, M., et al., *Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction*. *BJOG*, 2006. **113**(5): p. 580-9.

19. Robertson, W.B., I. Brosens, and G. Dixon, *Maternal uterine vascular lesions in the hypertensive complications of pregnancy*. *Perspect Nephrol Hypertens*, 1976. **5**: p. 115-27.
20. Moldenhauer, J.S., et al., *The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent*. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. **189**(4): p. 1173-7.
21. Tomimatsu, T., et al., *Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction*. *Hypertens Res*, 2017. **40**(4): p. 305-310.
22. Roberts, J.M., et al., *Preeclampsia: an endothelial cell disorder*. *Am J Obstet Gynecol*, 1989. **161**(5): p. 1200-4.
23. Khong, T.Y., et al., *Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants*. *Br J Obstet Gynaecol*, 1986. **93**(10): p. 1049-59.
24. Gilbert, J.S., et al., *Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008. **294**(2): p. H541-50.
25. Scioscia, M., K. Gumaa, and T.W. Rademacher, *The link between insulin resistance and preeclampsia: new perspectives*. *J Reprod Immunol*, 2009. **82**(2): p. 100-5.
26. Berkowitz, K.M., *Insulin resistance and preeclampsia*. *Clin Perinatol*, 1998. **25**(4): p. 873-85.
27. Redman, C.W., G.P. Sacks, and I.L. Sargent, *Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. **180**(2 Pt 1): p. 499-506.
28. Verlohren, S., H. Stepan, and R. Dechend, *Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia*. *Clin Sci (Lond)*, 2012. **122**(2): p. 43-52.
29. Venkatesha, S., et al., *Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia*. *Nat Med*, 2006. **12**(6): p. 642-9.
30. Torry, D.S., et al., *Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor*. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. **179**(6 Pt 1): p. 1539-44.
31. Staff, A.C., *The two-stage placental model of preeclampsia: An update*. *J Reprod Immunol*, 2019. **134-135**: p. 1-10.
32. Redman, C.W.G., *Pre-eclampsia and the placenta*. *Placenta*, 1991. **12**(4): p. 301-308.
33. Verlohren, S., *Experimentelle und klinische Aspekte der Pathophysiologie und Diagnostik der Präeklampsie - [Experimental and clinical Aspects of Pathophysiology and Diagnostic of Preeclampsia]*, in *Klinik für Geburtsmedizin, Campus Virchow-Klinikum der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin* 2012, Charité - Universitätsmedizin Berlin Berlin. p. 96.
34. Ness, R.B. and J.M. Roberts, *Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: A hypothesis and its implications*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1996. **175**(5): p. 1365-1370.
35. Xiong, X., et al., *Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age*. *American Journal of Epidemiology*, 2002. **155**(3): p. 203-209.
36. Berger, R., *S2k-Leitlinie: Prävention und Therapie der Frühgeburt*. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2020.

37. Altman, D., et al., *Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial.* Lancet, 2002. **359**(9321): p. 1877-90.
38. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative, G., *The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years.* BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology, 2007. **114**(3): p. 300-309.
39. Winkler, K., M.M. Hoffmann, and G. Pütz, *Letter by Winkler et al regarding article, "Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia".* Circulation, 2012. **125**(12): p. e522; author reply e523-4.
40. Thadhani, R., et al., *Removal of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 by Dextran Sulfate Apheresis in Preeclampsia.* J Am Soc Nephrol, 2016. **27**(3): p. 903-13.
41. Thadhani, R., et al., *Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia.* Circulation, 2011. **124**(8): p. 940-50.
42. Winkler, K., et al., *Treatment of very preterm preeclampsia via heparin-mediated extracorporeal LDL-precipitation (H.E.L.P.) apheresis: The Freiburg preeclampsia H.E.L.P.-Apheresis study.* Pregnancy Hypertens, 2018. **12**: p. 136-143.
43. Wang, Y., et al., *Heparin-mediated extracorporeal low density lipoprotein precipitation as a possible therapeutic approach in preeclampsia.* Transfus Apher Sci, 2006. **35**(2): p. 103-10.
44. The Fetal Medicine Foundation UK. *Risk assessment - Assessment of risk for preeclampsia (PE).* 2019 [cited 2019 16.05.2019].
45. Wilson, J.M. and Y.G. Jungner, *Principles and practice of screening for disease.* 1968, WHO: Geneva.
46. Rolnik, D.L., et al., *Early screening and prevention of preterm pre-eclampsia with aspirin: time for clinical implementation.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2017. **50**(5): p. 551-556.
47. Duckitt, K. and D. Harrington, *Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies.* Bmj, 2005. **330**(7491): p. 565.
48. Bartsch, E., et al., *Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies.* Bmj, 2016. **353**: p. i1753.
49. Luo, Z.C., et al., *The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review.* Paediatr Perinat Epidemiol, 2007. **21 Suppl 1**: p. 36-45.
50. Hernandez-Diaz, S., S. Toh, and S. Cnattingius, *Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study.* Bmj, 2009. **338**: p. b2255.
51. van Rijn, B.B., et al., *Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia.* Am J Obstet Gynecol, 2006. **195**(3): p. 723-8.
52. Cincotta, R.B. and S.P. Brennecke, *Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas.* Int J Gynaecol Obstet, 1998. **60**(1): p. 23-7.
53. Weiss, J.L., et al., *Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate--a population-based screening study.* Am J Obstet Gynecol, 2004. **190**(4): p. 1091-7.
54. Liu, L., Z. Hong, and L. Zhang, *Associations of prepregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcomes in nulliparous women delivering single live babies.* Sci Rep, 2015. **5**: p. 12863.
55. Wang, Z., et al., *Maternal adiposity as an independent risk factor for pre-eclampsia: a meta-analysis of prospective cohort studies.* Obes Rev, 2013. **14**(6): p. 508-21.
56. Durst, J.K., et al., *Degree of obesity at delivery and risk of preeclampsia with severe features.* Am J Obstet Gynecol, 2016. **214**(5): p. 651.e1-5.

57. Poon, L.C., et al., *The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention*. Int J Gynaecol Obstet, 2019. **145 Suppl 1**: p. 1-33.
58. Engeland, A., et al., *Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway*. Eur J Epidemiol, 2011. **26(2)**: p. 157-63.
59. Lamminpaa, R., et al., *Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997-2008*. BMC Pregnancy Childbirth, 2012. **12**: p. 47.
60. Khalil, A., et al., *Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **42(6)**: p. 634-43.
61. Knuist, M., et al., *Risk factors for preeclampsia in nulliparous women in distinct ethnic groups: a prospective cohort study*. Obstet Gynecol, 1998. **92(2)**: p. 174-8.
62. Ghosh, G., et al., *Racial/ethnic differences in pregnancy-related hypertensive disease in nulliparous women*. Ethn Dis, 2014. **24(3)**: p. 283-9.
63. Tayyar, A., et al., *Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015. **45(6)**: p. 689-97.
64. Tayyar, A., et al., *Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **47(5)**: p. 573-9.
65. Tan, M.Y., et al., *Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018. **52(2)**: p. 186-195.
66. O'Gorman, N., et al., *Uterine artery pulsatility index at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **47(5)**: p. 565-72.
67. Wright, A., et al., *Maternal serum PAPP-A and free beta-hCG at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **47(6)**: p. 762-7.
68. Tsiakkas, A., et al., *Maternal serum placental growth factor at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **47(4)**: p. 472-7.
69. Akolekar, R., et al., *Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers*. Fetal Diagn Ther, 2013. **33(1)**: p. 8-15.
70. Wright, A., et al., *Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015. **45(6)**: p. 698-706.
71. Poon, L.C., et al., *First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy*. Hypertension, 2009. **53(5)**: p. 812-8.
72. Poon, L.C., et al., *Hypertensive disorders in pregnancy: screening by systolic diastolic and mean arterial pressure at 11-13 weeks*. Hypertens Pregnancy, 2011. **30(1)**: p. 93-107.
73. Poon, L.C., et al., *Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009. **34(5)**: p. 497-502.
74. Morris, R.K., et al., *Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis*. Prenat Diagn, 2017. **37(3)**: p. 253-265.
75. Tidwell, S.C., et al., *Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol, 2001. **184(6)**: p. 1267-72.

76. Chau, K., A. Hennessy, and A. Makris, *Placental growth factor and pre-eclampsia*. *J Hum Hypertens*, 2017. **31**(12): p. 782-786.
77. Levine, R.J., et al., *Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(7): p. 672-83.
78. The Fetal Medicine Foundation UK. *Risk assessment - Risk for preeclampsia*. 2019 [cited 2019 16.05.2019].
79. [no listed authors], *ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia*. *Obstet Gynecol*, 2019. **133**(1): p. e1-e25.
80. [no listed authors], n.a., *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management 2019*, UK: NICE National Institute for Health and Clinical Excellence, .
81. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health and National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance, *Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy*. 2010, London, UK: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG Press.
82. Poon, L.C., et al., *Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. **34**(2): p. 142-8.
83. Poon, L.C., et al., *Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach*. *J Hum Hypertens*, 2010. **24**(2): p. 104-10.
84. Poon, L.C., et al., *Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks*. *Prenat Diagn*, 2010. **30**(3): p. 216-23.
85. Wright, D., et al., *A competing risks model in early screening for preeclampsia*. *Fetal Diagn Ther*, 2012. **32**(3): p. 171-8.
86. O'Gorman, N., et al., *Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017. **49**(6): p. 756-760.
87. Park, F.J., et al., *Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy*. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2013. **53**(6): p. 532-9.
88. Crandon, A.J. and D.M. Isherwood, *Effect of aspirin on incidence of pre-eclampsia*. *Lancet*, 1979. **1**(8130): p. 1356.
89. Askie, L.M., et al., *Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data*. *Lancet*, 2007. **369**(9575): p. 1791-1798.
90. Bujold, E., et al., *Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis*. *Obstet Gynecol*, 2010. **116**(2 Pt 1): p. 402-14.
91. Roberge, S., et al., *Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013. **41**(5): p. 491-9.
92. Roberge, S., et al., *The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis*. *Am J Obstet Gynecol*, 2017. **216**(2): p. 110-120 e6.
93. Rolnik, D.L., et al., *Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(7): p. 613-622.
94. Rolnik, D.L., et al., *ASPRE trial: performance of screening for preterm preeclampsia*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017. **50**(4): p. 492-495.
95. Poon, L.C., et al., *Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history*. *Am J Obstet Gynecol*, 2017. **217**(5): p. 585.e1-585.e5.

96. Wright, D., et al., *Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol, 2017. **217**(6): p. 685 e1-685 e5.
97. Schaller, S., et al., *Concordance-analysis and evaluation of different diagnostic algorithms used in first trimester screening for late-onset preeclampsia*. Hypertens Pregnancy, 2020. **39**(2): p. 172-185.
98. Di Martino, D., et al., *Comparison of two "a priori" risk assessment algorithms for preeclampsia in Italy: a prospective multicenter study*. Arch Gynecol Obstet, 2019. **299**(6): p. 1587-1596.
99. Lisonkova, S. and K.S. Joseph, *Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease*. Am J Obstet Gynecol, 2013. **209**(6): p. 544.e1-544.e12.
100. Poon, L.C., et al., *From first-trimester screening to risk stratification of evolving preeclampsia in the second and third trimesters of pregnancy: a comprehensive approach*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019.
101. Gallo, D.M., et al., *Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19-24 weeks' gestation*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **214**(5): p. 619.e1-619.e17.
102. Tsiakkas, A., et al., *Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30-34 weeks' gestation*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **215**(1): p. 87.e1-87.e17.
103. Andrietti, S., et al., *Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks' gestation*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **48**(1): p. 72-9.
104. Zeisler, H., et al., *Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia*. N Engl J Med, 2016. **374**(1): p. 13-22.
105. Wright, D., et al., *Contingent screening for preterm pre-eclampsia*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **47**(5): p. 554-9.
106. Wright, A., et al., *Two-stage screening for preterm preeclampsia at 11-13 weeks' gestation*. Am J Obstet Gynecol, 2019. **220**(2): p. 197.e1-197.e11.

7 Anhang

Korrigierte Table 5:

Comparison	relevant influencing factor after AIC selection	Baseline probability of discordance	Probability of discordance after adding the effect of influencing factor
Apriori vs. Apriori+MAP	BMI	29.1% (20.2, 40.0)	42.7% (17.4, 72.6)
Apriori vs. Apriori+MAP+IUtA-PI	BMI	32.9% (23.5, 44.0)	47.6% (21.4, 75.3)
Apriori+MAP vs. Apriori+MAP+IUtA-PI	MAP	11.4% (6.1, 20.5)	4.0% (1.5, 10.4)

Table 5: Baseline probability of discordance and change in probability after adding the influencing factor which explains part of the discordance. Probabilities are presented as estimates between 0 and 100% with their 95% credibility intervals.

Danksagung

Diese Arbeit wurde in der pränataldiagnostischen Praxis praenatal.de in Kooperation mit der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UKD in Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. Peter Kozlowski verfasst.

Mein ganz besonderer Dank geht an Prof. Dr. Peter Kozlowski, meinen Doktorvater, der mir in seiner pränataldiagnostischen Praxis diese Arbeit ermöglicht und mich durch seine hohe fachliche Kompetenz unterstützt hat. Danke für Deinen klaren Kopf, Dein strukturiertes Feedback und Deinen wertschätzenden, menschlichen Umgang.

Ein großer Dank geht an Dr. Alexander Knippel, meinen Betreuer, für die vielen investierten Stunden gemeinsamer Arbeit, die stetige Diskussions- und Hilfsbereitschaft bei sämtlichen Schritten zur Vollendung dieser Arbeit.

Ferner möchte ich Herrn PD Pablo Emilio Verde, wissenschaftlicher Mitarbeiter des Koordinierungszentrums für klinische Studien der HHU Düsseldorf, für die Durchführung der Konkordanzanalyse und die geduldige Unterstützung bei der Dateninterpretation danken.

Danke auch an das Team von praenatal.de, den dort tätigen Fachärzten/ -innen und Arzthelfern/ -innen, ohne deren Arbeit die Fertigstellung meiner Forschungsarbeit nicht möglich gewesen wäre. Besonders gut getan hat mir Eure herzliche und hilfsbereite Art in einer angenehmen Atmosphäre. Zudem gilt mein Dank meinen ehemaligen Kolleginnen, den studentischen Hilfskräften von praenatal.de, welche mir tatkräftig bei der Outcome Erhebung unter die Arme gegriffen haben.

Schließlich möchte ich mich von Herzen bei meiner Familie bedanken:

Danke an meine Eltern, dass Ihr mich mein Leben lang unterstützt und begleitet habt, für die Ermöglichung meines Studiums und die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung, das Mut zusprechen und den Nachdruck nicht aufzugeben.

Danke an Felix, meine bessere Hälfte, dass Du mir während des kompletten Studiums und der Fertigstellung dieser Arbeit den Rücken freigehalten, mich aufgemuntert, meine zeitweiligen Launen ertragen und mir Deine Liebe geschenkt hast.

Danke an meinen Bruder Flo, für Deine Unterstützung und die verlässliche Planung des Freizeitausgleichs, es ist schön, dass es Dich gibt.