

18. Internationaler Präeklampsie-Kongress, ISSHP-D-A-CH, Universitätsklinik/Inselspital Bern, 26. bis 28. September 2019

Abstracts am 18. Internationalen Präeklampsie-Kongress

Ende September 2019 fand am Inselspital in Bern der 18. Internationale Präeklampsie-Kongress mit Experten aus Deutschland (D), Österreich (A) und der Schweiz (CH) statt. Eingereichte Abstracts aus Vorträgen (V) und Posterpräsentationen (P) sind hier zusammengestellt.

Weitere finden Sie online unter www.ch.gynaekologie.ch; GYNÄKOLOGIE 5.2019

V01: Rolle der Plazenta bei der Präeklampsie-Pathogenese

Berthold Huppertz
Gottfried-Schatz-Forschungszentrum für zelluläre Signaltransduktion, Stoffwechsel und Altern), Medizinische Universität Graz/A

Vor dem Hintergrund der rasanten Entwicklung in der biomedizinischen Forschung hat sich auch die Sicht auf die Entstehung der Präeklampsie verändert. Alte Hypothesen, die mit Schlagwörtern wie «Mangelinvasion» oder «plazentare Hypoxie» versucht haben, die Präeklampsie zu erklären, sind heute nicht mehr haltbar.

Bei der Trophoblastinvasion weiss man inzwischen, dass sich diese nicht auf die Invasion in die uterinen Arterien reduziert. Heute ist klar, dass der extravillöse Trophoblast auch in uterine Drüsen (zur histiotrophen Ernährung des Embryos), in uterine Venen (um den Rückfluss aus der Plazenta in das maternale System zu ermöglichen) und auch in uterine Lymphgefässe invadiert.

Bei der Ätiologie der Präeklampsie müssen heute folgende Punkte in Betracht gezogen werden:

1. Über 80% aller Präeklampsien zeigen keine Veränderungen bei der Trophoblastinvasion und haben normal grosse Neugeborenen.
2. Frühe Biomarker zeigen Veränderungen des plazentaren Zottengewebes schon zur Mitte des ersten Trimenons.
3. Biomarker wie sFlt-1 und PlGF werden zum überwiegenden Teil von der Mutter sezerniert.
4. In Pathologien wie FGR und Präeklampsie ist noch nie eine plazentare Hypoxie, allerdings schon mehrfach eine plazentare Hyperoxie nachgewiesen worden.

Diese neuen Daten sollten unser Verständnis zur Ätiologie der Präeklampsie auf einen aktuellen Stand bringen.

V03: Die plazentare Histologie bei Risikoschwangerschaften

C Brummer¹, E Schleussner¹, U Markert¹, T Groten¹

Hintergrund: Plazenten von Risikogeburten werden routinemässig in die Pathologie zur Befundung versandt. Die Befunde finden jedoch kaum Eingang in die klinische Bewertung der klinischen Fälle. Dies wird zusätzlich erschwert durch die nicht systematisch vorgenommene Befundung der Plazentahistologie. In der vorliegenden Arbeit wurden die histopathologischen Befunde der in den Jahren 2010 bis 2017 in die Pathologie versandten Plazenten auf Grundlage der Amsterdam-Klassifikation von 2014 kategorisiert und auf ihre Vorhersagekraft für die gefundenen klinischen Befunde untersucht.

Material und Methode: Im Zeitraum April 2010 bis Juni 2017 wurde bei 1239 Geburten im Klinikum für Geburtshilfe des Universitätsklinikums Jena eine histopathologische Befundung der Plazenta durchgeführt. Nach Ausschluss von Fällen mit unvollständigen Daten (n = 85), Aborten und Schwangerschaftsabbrüchen (n = 250), Mehrlingsgeburten (n = 103), fetalen Fehlbildungen oder genetischen Syndromen (n = 54) ergab sich eine Stichprobe von 747. Die Erhebung und Zuordnung der klinischen Daten erfolgte retrospektiv aus den Dokumentationssystemen der Klinik. Um mögliche Zusammenhänge zwischen den histopathologischen Befunden und den klinischen Diagnosen wurden univariate und multivariate Analysen unter Verwendung von SPSS durchgeführt. Bei allen statistischen Verfahren wurde ein p-Wert < 0,05 als signifikant angenommen.

Ergebnisse: Es zeigte sich erwartungsgemäss eine hohe unabhängige Korrelation von histopathologischen Zeichen einer maternalen Malperfusion mit Präeklampsie (OR: 2,8) und Plazentainsuffizienz (OR: 2,3). Zudem zeigten sich diese Veränderungen signifikant häufiger in den vor 32 SSW auftretenden Fällen. Histopathologische Zeichen der Infektion waren signifikant mit Fällen von Amnion-Infektions-Syndrom assoziiert. Zeichen der fetalen Malperfusion zeigten nur in der Subgruppenanalyse eine signifikante Häufung bei den früh auftretenden Fällen von IUGR.

Zusammenfassung: Zusammenfassend kann gezeigt werden, dass sich auch in einer im Ansatz unsystematischen Befundung die erwarteten histopathologischen Veränderungen spezifisch wiederfinden lassen. Der Effekt des bei den Pathologen bestehenden Bias in der Befundung bei ihnen bekannter Diagnose kann nicht beurteilt werden.

¹ Universitätsklinikum Jena, Klinik für Geburtmedizin-Plazentalabor, Jena/D

Partner:

Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe und Pränatalmedizin in der DGGG E.V – Sektion Hypertonie.
D-A-CH-Konferenz der International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) – Akademie für Fetomaternal Medizin (AFMM; Sektion ISSHP Swiss Branch) der SGGG/gynécologie suisse.

Kongresspräsidium:

Prof. Dr. med. Daniel Surbek, PD Dr. med. Marc Baumann,
Universitätsklinik für Geburtshilfe, Inselspital Bern

D Deutschland

A Austria/Österreich

CH Schweiz



V04: Cell volume-dependent pathways regulate TonEBP in trophoblasts

Rahel Klossner^{1,2}, Hiten D Mistry³, Carine Gennari-Moser², Markus G Mohaupt^{1,2}

Introduction: Previously, we and others have demonstrated that in pregnancy enhanced intake of salt (NaCl) lowers maternal blood pressure and improves pregnancy outcome for yet unknown reasons. Furthermore, we showed that trophoblasts respond to high salt through upregulation of tonicity responsive enhancer binding protein (TonEBP), similar to the skin interstitium through mechanisms not well defined. We hypothesized that factors associated with cell volume changes are involved and that inhibiting these precursor signals reduces the expression of TonEBP and its downstream gene sodium-myoinositol cotransporter (SMIT) in high salt conditions.

Methods: Integrin $\beta 1$ (ITGB1), focal adhesion kinase (FAK), Src family kinase, p38 α/β mitogen-activated protein kinase (MAPK) and epidermal growth factor receptor (EGFR) are factors linked to cell volume changes and were therefore investigated as possible TonEBP precursor signals in the first trimester trophoblast cell line HTR-8/SVneo. These factors were inhibited by siRNA or specific inhibitors, either alone or in any combination, for 6 hours in normal (103 mM) or high NaCl (170 mM) conditions. mRNA expression of TonEBP and SMIT was measured by qPCR and normalised to Cyclophilin A.

Results: Knockdown of ITGB1 or inhibition of FAK, Src family kinase, p38 α/β MAPK or EGFR prevented the TonEBP increase at high NaCl partially compared to the control condition without inhibitor. Any combination of two inhibitors prevented the TonEBP and SMIT increase at high NaCl even more pronounced ($p < 0.05$).

Conclusion: Our results show that TonEBP regulation is complex, that several factors associated with cell volume changes are involved, and that this stimulation is redundant.

¹ Department of Internal Medicine, Sonnenhof, Lindenhofgruppe, Bern
² Department of Biomedical Research, Division of Nephrology and Hypertension, University of Bern
³ Division of Child Health, Obstetrics & Gynaecology, University of Nottingham/UK

V06: Implementierung sFlt-1/PLGF-Ratio aus ökonomischer Sicht

Janine Hoffmann
 Universitätsklinikum Halle (Saale), Universitätsklinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Zentrum für Fetalchirurgie, Halle (Saale)/D

Eine Präeklampsie entwickelt sich in etwa 2 bis 5% aller Schwangerschaften. Aufgrund der potenziellen Gefahren für Mutter und Kind ist eine rechtzeitige Diagnose für ein bestmögliches Outcome wichtig. Sowohl die Diagnose als auch die Abgrenzung einer Präeklampsie zu anderen Schwangerschaftserkrankungen oder schwangerschaftsassozierten Veränderungen ist durch die Verwendung der Biomarker sFlt-1 und PLGF heutzutage deutlich zuverlässiger möglich als allein durch die Blutdruckmessung und die Proteinbestimmung im Urin. Dabei wurde die Bestimmung der sFlt-1/PLGF-Ratio in Studien als am besten geeignet evaluiert. Als zusätzlicher diagnostischer Parameter ist sie Teil der Empfehlungen in den aktuellen internationalen Leitlinien.

In einer grossen internationalen Studie (PROGNOSIS) wurde die hohe Wertigkeit der sFlt-1/PLGF-Ratio für den Ausschluss einer vorliegenden Präeklampsie und auch für die Kurzzeitprädiktion (1 bis 4 Wochen) gezeigt. Dies eröffnet die Möglichkeit einer längeren, sicheren ambulanten Betreuung bei einem Teil der Patientinnen mit Verdacht auf Präeklampsie. Die Eignung des Parameters als zusätzliches Entscheidungskriterium für die Festlegung des weiteren Managements wurde in der ebenfalls internationalen, multizentrischen PreOS-Studie gezeigt. Aus ökonomischer Sicht ist die Nutzung der sFlt-1/PLGF-Ratio insbesondere daher sinnvoll, da unnötige Hospitalisationen und weitere Untersuchungen vermieden werden können. Dass mit Kenntnis der sFlt-1/PLGF-Ratio eine Entscheidung häufiger zu einer Deeskalation der weiteren Diagnostik getroffen und häufiger eine ambulante Weiterbehandlung einer Hospitalisation vorgezogen werden kann, zeigt die PreOS-Studie. Dies wiederum ist mit einer Einsparung finanzieller und personeller Ressourcen verbunden und wurde bereits in verschiedenen internationalen Studien belegt. Die Nutzung der sFlt-1/PLGF-Ratio in der klinischen Routine kann nach aktuellem Kenntnisstand als ökonomisch sinnvoll eingeordnet werden.

V07: Neue Leitlinie Präeklampsie AWMF/D-A-CH

Dietmar Schlembach
 Vivantes – Netzwerk für Gesundheit GmbH, Klinikum Neukölln, Klinik für Geburtsmedizin, Berlin/D

Hypertensive Erkrankungen treten in 6 bis 8% aller Schwangerschaften auf, tragen zu 20 bis 25% der perinatalen Mortalität bei und stehen in Europa an führender Stelle der mütterlichen Todesursachen. Dabei ist die Präeklampsie von besonderer Bedeutung: In Europa beträgt die Inzidenz der Präeklampsie zirka 2 bis 3%, und 10 bis 15% aller maternalen Todesfälle stehen in Zusammenhang mit einer Präeklampsie/Eklampsie. Weltweit ist sie für mindestens 70 000 mütterliche Todesfälle pro Jahr verantwortlich. Auch in Europa sind mehr als 90% der maternalen Todesfälle durch Präeklampsie/Eklampsie potenziell vermeidbar.

Beim derzeitigen Fehlen einer kausalen Therapie richtet sich der Schwerpunkt auf die Senkung der maternalen und kindlichen Morbidität und Mortalität durch möglichst frühe Erkennung, Risikostratifizierung und Erkennung von Zeichen einer klinischen Manifestation.

Das Management dieser Schwangerschaftspathologie sollte so weit als möglich evidenzbasiert, interdisziplinär und in einer Klinik der richtigen Versorgungsstufe erfolgen.

Die neue Leitlinie «Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen» adressiert aus diesem Grund auch alle medizinischen Professionen und Disziplinen, die in die Betreuung von Frauen mit Hypertonie in der Schwangerschaft einbezogen sind und gibt Empfehlungen zu «State of the Art»-Diagnostik und Betreuung in der Schwangerschaft und peripartal sowie zum Langzeit-Follow-up.

V08: Überwachung versus Entbindung bei Präeklampsie

Thorsten Fischer
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der PMU Salzburg, Salzburg/A

Die Beziehung zwischen schwangerer Mutter und ungeborenem Kind ist durch den Konflikt zwischen Entbindung und Schwangerschaftsverlängerung besonders im Bereich der frühen Frühgeburt geprägt.

Da sich eine Präeklampsie in der Regel nach einer Entbindung rasch bessert, profitiert die Mutter per se nicht von einer Schwangerschaftsverlängerung. Allerdings ist in den meisten Fällen der Benefit für den Fetus durch eine Schwangerschaftsverlängerung besonders im Bereich der frühen Frühgeburtlichkeit unter 28+0 Schwangerschaftswochen gesichert. Die Kinder profitieren vor allem, wenn die gewonnene Zeit auch für die Verabreichung der medikamentösen Lungereifung mittels Betamethason und für die medikamentös induzierte Neuroprotektion mittels i.v. Magnesium durchgeführt werden kann.

Zahlreiche Studien belegen darüber hinaus, dass auch die Vermeidung einer späteren Frühgeburtlichkeit Vorteile für die spätere neurologische Entwicklung der zu früh neugeborenen Kinder haben kann.

Die aktuellen AWMF-Leitlinien der schweizerischen, österreichischen und deutschen gynäkologischen Gesellschaften empfehlen bei einer Präeklampsie zwischen 24+0 und 33+6 SSW in Abhängigkeit vom Schweregrad der Präeklampsie ein primär konservatives Vorgehen, das nach den Empfehlungen der Leitlinien «erwogen werden kann».

Die Leitlinien verweisen auf die neonatalen Vorteile eines konservativen Vorgehens, soweit es der maternale und fetale Zustand zulässt. Dieses Vorgehen gilt wie bisher auch bei Patienten mit diagnostiziertem HELLP-Syndrom.

Weitere Leitlinien, z.B. «Management bei Plazentainsuffizienz» (IUGR), beschreiben auch das Vorgehen bei Patientinnen mit Wachstumsrestriktion und fetalen Blutflussveränderungen (Dopplerpathologie). Auch hier erlauben die Leitlinien in Abhängigkeit des Schweregrades und vor allem des Gestationsalters ein differenziertes – in vielen Fällen – prolongierendes Vorgehen mit dem Ziel, das Schwangerschaftsalter zu erhöhen und konsekutiv die neonatale Morbidität und Mortalität zu senken.

Die Praxis zeigt allerdings auch, dass unabhängig von diesen differenzierten Leitlinien die Entscheidung zur Entbindung im Spital häufig heterogen gefällt wird. Nicht selten hängt die Entbindungsentscheidung mehr von der «Philosophie» der Klinik als von wissenschaftlich und klinisch fundierten Erkenntnissen und Empfehlungen der Leitlinien ab. Dies zu ändern, ist wohl eine der grössten Aufgaben der modernen pränatalen Medizin.

V09: Blutdruck-Management bei hypertensiven Schwangerschafts-erkrankungen

Tanja Groten

Universitätsklinikum Jena, Klinik für Geburtmedizin-Placentalabor, Jena/D

Das Herz-Kreislauf-System unterliegt in der Schwangerschaft umfangreichen Adaptationsprozessen, um den veränderten Anforderungen der Schwangeren gerecht zu werden. Die Veränderungen betreffen vor allem eine Expansion des Flüssigkeitsvolumens des Körpers um bis zu 8 l. Dabei erhöht sich das Blutvolumen um 40% (1–1,5 l), gleichzeitig kommt es zu Hämodilution («physiologische Schwangerschaftsanämie»), während der der Hb physiologischerweise bis zu 6,8 mmol/l absinken kann. In der Peripherie sinkt der Gefäßwiderstand ab mit der Folge einer vermehrten Durchblutung aller Organsysteme, nicht nur von Uterus und Plazenta. Bereits in der Frühschwangerschaft kommt es zu einer Erhöhung der mütterlichen Herzfrequenz um 15 bis 20 Schläge/Minute im Sinne einer physiologischen Sinustachykardie, die über die Schwangerschaft hinweg fortbesteht. Es folgt eine Steigerung des Herzminutenvolumens (cardiac output) (bis zu 1,8 l/min) als Ergebnis der Steigerung von Schlagvolumen und Herzfrequenz zur Sicherstellung einer ausreichenden Durchblutung der fetoplazentaren Einheit. Morphologisch führt diese starke Beanspruchung zu einer Herzvergrößerung mit einer relativen Linksherzbelastung und Septumverdickung sowie zu einer leichtgradigen physiologischen Mitralinsuffizienz. Die Steigerung des Herzminutenvolumens wird nicht nur von der Abnahme des peripheren Widerstandes, sondern auch von einem Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes begleitet. Klinisch können sich diese Veränderungen in Beschwerden wie Herzrasen, Kreislaufdysregulation, Palpitationen und auffälligen Auskultationsbefunden äussern. Frauen mit vorbestehenden Herzerkrankungen und Frauen mit einer Vorschädigung im Gefäßsystem (z.B. einem vorbestehenden Hypertonus) können diese Veränderungen nicht immer in ausreichender Weise kompensieren und entwickeln in der Schwangerschaft einen Bluthochdruck. Die Schwangerschaft stellt für Frauen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und Frauen, die in der Schwangerschaft eine schwere Präeklampsie entwickeln, eine potenziell lebensbedrohliche Gefährdung dar. Im Rahmen der Präeklampsie sind die Schwangeren insbesondere durch schwere Hochdruckkrisen gefährdet, die zu Hirnblutungen und eklampthischen Anfällen führen können.

Eine konsequente Blutdruckeinstellung ist deshalb essenziell. Die Entbindung aus mütterlicher Indikation ist oft die einzige Möglichkeit, die Mutter vor bleibenden Schaden zu bewahren. Eine Verlängerung der Schwangerschaft zugunsten des Kindes erfordert in dieser Situation ein engmaschiges Monitoring. Die antihypertensive Therapie dient dabei dem Schutz der Mutter und sollte eine Verlängerung der Schwangerschaft zugunsten des Kindes möglich machen. Dabei muss beachtet werden, dass ein Absenken des Blutdruckes auch die Perfusion der Plazenta beeinträchtigen kann mit den entsprechenden Folgen für das Kind. Die Therapieeinstellung sollte daher in der Regel unter stationären Bedingungen erfolgen.

V10: Ein transgenes Mausmodell für Präeklampsie über die Induktion von humanem sFLT1: Neue Möglichkeiten für die Präeklampsieforschung

Rebekka Vogtmann¹, Jacqueline Heupel¹, Florian Herse², Mahsa Matin³, Elisabeth Kühnel¹, Nikolai Dicke⁴, Rikst Nynke Verkaik-Schake⁵, Henning Hagmann², Torsten Plösch², Hubert Schorle⁴, Violeta Stojanovska², Angela Köninger¹, Rainer Kimmig¹, Elke Winterhager⁶, Alexandra Gellhaus¹

Einführung: Die hypertensive Schwangerschaftserkrankung Präeklampsie (PE) ist assoziiert mit einer mangelhaften Umgestaltung der uterinen Spiralarterien und einer Wachstumsretardierung des Fetus (FGR). Als klinischer Marker der PE wird der anti-Angiogenese-Faktor «soluble fms-like tyrosine kinase-1» (sFLT1) herangezogen. Viel ist bereits über die sFLT1-vermittelte endotheliale Dysfunktion bekannt, weniger erforscht ist hingegen die Wirkung von sFLT1 auf die fetoplazentare Einheit. Zudem fehlen adäquate transgene sFLT1-Mausmodelle, um Therapiemöglichkeiten gegen PE zu testen.

Zielsetzung: Infolgedessen haben wir ein induzierbares, transgenes humanes sFLT1 (hsFLT1)-Mausmodell generiert, in welchem hsFLT1 ubiquitär im Muttertier, Plazenten und Feten überexprimiert ist. Wir vermuten, dass hsFLT1 über plazentare Veränderungen in der Entstehung der PE/FGR involviert ist und somit einen Hauptkandidaten für Interventionsstrategien darstellt.

Methoden: Wir haben die Auswirkungen der hsFLT1-Überexpression auf den mütterlichen Blutdruck, die Nierenfunktion, das fetale Gewicht und die Plazentamorphologie und -funktion an Tag 14,5/18,5 post coitum untersucht.

Ergebnisse: Die hsFLT1-Überexpression führte zu erhöhten hsFLT1-Mengen im maternalen Serum, Plazenten und Feten, was einen Bluthochdruck, Nierenfunktionsstörungen und pathologische Blutströme der uterinen Arterien und Nabelschnur sowie eine FGR analog zur humanen PE induzierte. Unter hsFLT1-Überexpression wurde eine veränderte Plazentamorphologie festgestellt, welche mit einer Dilatation maternaler Sinusoide, einer verringerten Anzahl fetaler Kapillaren, einer gestörten Labyrinthdifferenzierung und Nährstofftransporterexpression einherging. Die Umwandlung der Spiralarterien war unter hsFLT1-Einfluss verzögert und reduziert, zusammen mit einer verringerten Trophoblastzellinvasion, Lymphangiogenese und Anzahl von uterinen natürlichen Killerzellen.

Schlussfolgerung: Wir nehmen an, dass hsFLT1 einen inhibitorischen Effekt auf die uteroplazentare Vaskularisation ausübt, indem es die VEGF-Signalgebung reduziert und dadurch Apoptose in fetalen Endothel- und Trophoblastzellen induziert. Über diesen Mechanismus kann folgend eine uteroplazentare Insuffizienz mit verminderter Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr von Mutter zu Kind und eine FGR analog zur humanen PE induziert werden.

Dieses hsFLT1-Mausmodell bildet ein breites Spektrum an PE-Symptomen ab und ist aus diesem Grund ein ideales Werkzeug für die Testung neuer Therapiemöglichkeiten sowie die Analyse von Langzeitfolgen.

¹ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Essen/D

² Experimental and Clinical Research Center, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin und Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin

³ Klinik II für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln

⁴ Institut für Pathologie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

⁵ Department of Obstetrics and Gynecology, University of Groningen/NL

⁶ Imaging Center Essen, Universität Duisburg-Essen

V11: Angiogenic factors and novel biomarkers in the prediction of adverse outcome in small for gestational age fetuses

Evelyn A Huhn¹, Adelheid Fuchs², Michael Coslovsky³, Begoña Martinez de Tejada⁴, Sören Lange⁵, Gwendolin Manegold-Brauer⁶, Olav Lapaire¹

Aims and objectives: Angiogenic markers like soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PlGF) seem to predict adverse outcome in small for gestational age fetuses. The objective of this study was to descriptively investigate levels of sFlt-1 and PlGF and two novel biomarkers, glycosylated fibronectin (GlyFn) and pregnancy associated plasma protein A2 (PAPPA2) in small for gestational age fetuses with and without indication for delivery.

Materials and Methods: A prospective cohort study was performed at the University Hospital of Basel and Geneva from 1/2012 until 3/2015. Pregnant women with singleton pregnancies and fetuses with estimated birth weight < 10th percentile were selected. Pregnancies complicated by preeclampsia were excluded. Primary outcome was the indication of delivery by worsening Doppler indices or short-term variation or repeated heart rate deceleration in the cardiotocography. **Results:** Forty fetuses were included in the analysis and 29 fetuses were diagnosed with fetal growth restriction (FGR). Twenty-eight/29 FGR fetuses had an indication for delivery during follow-up visits. The multiples of the medians (MoM) of PLGF was lower (MoM 0.11; p < 0.001) and sFlt-1 higher (MoM 4.66; p < 0.001)

in the indicated delivery group versus the follow-up group. Regression analysis resulted in an area under the curve (AUC) of 0.91 for sFlt-1 and AUC of 0.94 for PlGF for the probability for indication for delivery. The AUCs for GlyFn and PAPPA2 were 0.86 and 0.89, respectively.

Conclusion: Angiogenic factors like sFlt-1 and PlGF and to a lesser extent GlyFn and PAPPA2 might discriminate between fetuses with an indication for delivery in fetuses with an estimated birth weight below the 10th percentile.

¹ Departement für Geburtshilfe und Gynäkologie, Universitätsspital Basel

² Departement für Geburtshilfe und Gynäkologie, Kantonsspital Aarau

³ Departement Klinische Forschung, Universitätsspital Basel

⁴ Departement für Geburtshilfe und Gynäkologie, Medizinische Fakultät, Universitätsspital Genf

⁵ Departement für Geburtshilfe und Gynäkologie, Etablissements Hospitaliers du Nord Vaudois, Yverdon-les-Bains

⁶ Departement für Geburtshilfe und Gynäkologie, Abteilung für gynäkologischen Ultraschall und Pränataldiagnostik, Universitätsspital Basel

V13: Aspirin (ASS): Wer? Wann? Wie viel?Holger Stepan¹

Bezüglich der Sekundärprophylaxe der Präeklampsie bzw. der IUGR sind viele therapeutische Ansätze wie Kalzium, Magnesium, Fischöl, Selen etc. ins Leere gelaufen. Nur für Aspirin (ASS) gibt es Evidenz bezüglich eines therapeutischen Nutzens. Kenntnisse, dass die Gabe von ASS die Häufigkeit der Präeklampsie senkt und deshalb zur Sekundärprophylaxe benutzt werden kann, sind nicht neu. In der Vergangenheit ist man davon ausgegangen, dass allerdings ein früher Therapiebeginn (vor der 16. SSW) notwendig ist, um einen entsprechenden klinischen Effekt zu erreichen. Die Ergebnisse der ASPRE-Studie zeigen eindrucksvoll, dass bei einer Aspirinprophylaxe mit 150 mg ASS im Risikokollektiv die Häufigkeit vor allem der frühen Präeklampsien deutlich gesenkt werden kann. Das Risiko wird hierbei im ersten Trimester durch den FMF-Algorithmus definiert. Eine weitere Analyse dieser Daten zeigt, dass dies auch positive ökonomische Effekte hat und z. B. im behandelten Kollektiv die Verweildauer der Neonaten auf neonatologischen Intensivstation bzw. der Häufigkeit der Aufnahme auf dieser Station niedriger ist. Auch wenn der eigentliche Pathomechanismus, über den die ASS die Präeklampsiehäufigkeit senkt, noch nicht geklärt ist (Hemmung der Thrombozytenaggregation?, Verschiebung des Prostacyclin-Thromboxan-Gleichgewichts?), scheint der klinische Nutzen bewiesen. Es gibt allerdings noch keine Hinweise, dass eine präkonzeptionelle Einnahme von ASS einen klinischen Effekt hat. Bei günstigen Kosten und einem überschaubaren Nebenwirkungsprofil sollte heute bei bestehendem Risiko bzw. entsprechender Anamnese auf eine Sekundärprophylaxe mit ASS nicht mehr verzichtet werden. Von einem generellen prophylaktischen Einsatz von ASS bei allen Schwangerschaften wird allerdings abgeraten.

¹ Abteilung für Geburtsgynäkologie, Perinatalzentrum, Universitätsklinikum Leipzig**V16: Beta-arrestin1: a new experimental treatment approach of preeclampsia**Ursula Qutterer^{1,2}

Preeclampsia is a severe pregnancy-specific disorder with no cure. In frame of 20 years of research on pathomechanisms of preeclampsia, we found that the protein complex formed of two G-protein-coupled receptors accounts for the angiotensin II hypersensitivity of preeclampsia patients and causes symptoms of preeclampsia in pregnant mice. Expression of the protein complex between the AT1 receptor for angiotensin II and the B2 receptor for bradykinin in vascular cells under control of the smooth-muscle-specific SM22alpha promoter is a sufficient cause of preeclampsia in pregnant mice. AT1-B2-induced symptoms of preeclampsia include high blood pressure in late-stage pregnancy, proteinuria, low platelet count, increased circulating sFlt1 levels, elevated plasma endothelin-1, and agonistic autoantibodies against the AT1 receptor. The AT1-B2 protein complex causes preeclampsia symptoms by detrimental calcium signalling not only after stimulation with angiotensin II but also upon mechanical stimulation. Consequently, AT1-B2 triggers preeclampsia symptoms at the end of pregnancy when mechanical forces are high, e.g. due to an increased fetal mass. In view of the causal role of AT1-B2 protein aggregation in preeclampsia, we developed a treatment approach, which targets this protein complex. The treatment approach relies on increasing the protein beta-arrestin1, e.g. by lentiviral delivery or transgenic expression, to retard symptoms of preeclampsia by AT1-B2 down-regulation. In addition, we identified small molecules, which enhance beta-arrestin1-mediated down-regulation of the AT1-B2 complex and also counteract symptoms of preeclampsia in mice. The L-type-calcium channel blocker, amlodipine, is such a compound, which increases the protein beta-arrestin1 and prevents symptoms of preeclampsia in mice. In addition, a small pilot study confirmed the beneficial profile of amlodipine in preeclampsia patients. Taken together, beta-arrestin1-enhancing drugs could be developed as a new treatment approach to retard symptoms of preeclampsia.

¹ Molecular Pharmacology, Department of Chemistry and Applied Biosciences, ETH Zürich² Department of Medicine, University of Zürich/CH**V14: Regulation des extravillösen Trophoblasten durch das uterine Milieu**Sigrid Vondra¹, Victoria Kunihs¹, Peter Haslinger¹, Leila Saleh¹, Karin Windsperger¹, Martin Knöfler¹, Jürgen Pollheimer¹

Die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft ist unabdingbar mit der Funktionalität und Integrität der Plazenta gekoppelt. Während der Schwangerschaft adhärirt die Plazenta an der mütterlichen Dezidua und bildet den extravillösen Trophoblasten (EVT). Dieser wandert in die Dezidua ein, um zum Beispiel die adäquate Nährstoffversorgung des Embryos zu ermöglichen. Differenzierung und die daraus resultierende Multifunktionalität des EVT wird durch multiple Kontrollmechanismen reguliert. Die Ausbildung des hochinvasiven Phänotypus des EVT scheint primär durch ein autonomes, intrinsisches Programm gesteuert zu sein. Tatsächlich läuft die EVT-Differenzierung weitestgehend unabhängig von schwangerschaftsspezifischen uterinen Signalen, spontan in vitro und sogar als Allotransplantat in immundefizienten Mäusen, ab. Jedoch konnte unser Labor zeigen, dass deziduale Faktoren vor allem das Wachstum und Überleben von EVT-Vorläuferzellen beeinflussen und somit einen indirekt positiven Effekt auf die EVT-Differenzierung ausüben. Darüber hinaus werden viele EVT-assoziierte Funktionen erst durch Wechselwirkungen mit dezidualen Zellen ermöglicht. EVTs interagieren mit mütterlichen Immunzellen, um eine allogene Abstoßung zu verhindern oder auch um den so wichtigen Umbau der Spiralarteriolen zu steuern. Eine hohe Bedeutung der extrinsischen Kontrolle durch uterine Signale kommt wahrscheinlich auch in der Regulation der Invasionstiefe zu tragen. Hierbei weist eine Vielzahl von Arbeiten auf sowohl repressive als auch invasionsfördernde Faktoren hin. Deziduale Enzyme setzen zum Beispiel Endostatin aus Kollagen XVIII frei, wodurch die IGF2-medierte Invasion des EVT blockiert wird. Neueste Erkenntnisse weisen wiederum darauf hin, dass gewebsansässige uterine Killerzellen eine Art schwangerschaftsspezifisches Gedächtnis entwickeln, welches sich positiv auf Folgeschwangerschaften und die Invasivität von EVTs auswirkt.

Abschliessend sollte noch erwähnt werden, dass solche Wechselwirkungen nicht unidirektional ablaufen, sondern invasive EVTs ebenfalls parakrine Effekte, insbesondere auf uterine Immunzellen, ausüben. Unsere neuesten Daten zeigen, dass EVTs in hohem Masse die Aktivierung und Polarisierung von dezidualen Makrophagen steuern und darüber hinaus eine wesentliche Rolle in der Regulation von uterinen Immunzellendynamiken spielen könnten.

¹ Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Reproductive Biology Unit, Medizinische Universität Wien**V17: Einfluss des Gelbkörpers auf das Präeklampsierisiko nach assistierter Reproduktion**Frauke von Versen-Höykn¹

Recent studies demonstrated increased risk for hypertensive disorders of pregnancy following in vitro fertilization (IVF), particularly for pregnancies occurring in donor egg recipient and frozen-thawed embryo transfer (FET) cycles. Mechanisms underlying this increased risk are not clearly understood. While unassisted (spontaneous) pregnancies usually develop in the presence of one corpus luteum (CL), IVF involves two extremes – either formation of supraphysiologic numbers of CLs associated with ovarian stimulation in fresh IVF cycles or hypothalamic-pituitary suppression and absence of the CL in artificial, programmed cycles routinely used for donor egg recipients and FET. Although estradiol and progesterone are replaced during a programmed FET or donor egg cycle in the first trimester, other vasoactive products of the CL which may be important for maternal cardiovascular adaptation to pregnancy, such as relaxin, are not administered. We hypothesized that the increased preeclampsia risk in IVF-conceived pregnancies may be partly attributable to the degree by which the IVF protocol impacts the maternal hormonal environment in the first trimester when the corpus luteum (CL) is a major source of reproductive hormones.

We demonstrate that women who conceived without a CL experienced higher rates of preeclampsia and preeclampsia with severe features compared with women who conceived with 1 CL or multiple CLs. A subanalysis of FETs demonstrated that programmed FET cycles were associated with higher preeclampsia rates compared with modified natural ovulatory FET cycles. Those women with lack of CL didn't have measurable relaxin levels and higher serum sodium and creatinine concentrations. In a parallel clinical physiology study, absence of the CL was associated with impairment of the expected pregnancy-associated increase in central arterial compliance. Compared to women with 1 CL participants with 0 CL lacked the physiologic drop in mean arterial blood pressure in 1st trimester and showed impaired endothelial function.

Our findings implicate that absence of CL adversely affects renal and vascular adaptation to pregnancy, thus providing a potential link between aberrant CL number and preeclampsia risk.

If the findings of our study can be confirmed in larger cohorts or RCT, transfer of embryos should be preferably performed in the presence of a CL (e.g. in natural or stimulated cycles) instead of the absence of a CL to improve maternal and pregnancy health.

¹ Medizinische Hochschule Hannover/D

V18: GLUT9 Transporter, Hyperuricemia and Preeclampsia

Marc Baumann

Preeclampsia affecting up to 8% of all pregnancies worldwide contributes substantially to maternal and neonatal morbidity and mortality. Furthermore, following pregnancies affected by preeclampsia, the risk for complications later in life is increased for both the mother and her child; a concept which is known as «fetal programming». The intrauterine exposure of the fetus to a variety of substances and molecules has an impact on the development of metabolic and cardiovascular diseases. Uric acid metabolism, specifically hyperuricemia, is believed to be involved in the pathogenesis of preeclampsia. Recently it has been recognized that regulation of uric acid serum levels depends largely on the uric acid transporter GLUT9 (SLC2A9) which is responsible for uric acid reabsorption in the kidney. GLUT9 is also present in various other organs such as liver, intestine and placenta, although its role in these organs is still poorly understood. The profound knowledge of the regulation of the placental uric acid transport system and its transporter GLUT9 will be the key prerequisite for the development of novel therapeutic strategies for the treatment and prevention of preeclampsia and its long-term consequences on affected mothers and children.

¹ Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital, Bern

V20: Neue Therapieansätze bei PräeklampsieHolger Stepan¹

Es gibt unverändert für die Präeklampsie noch keine kausale Therapie. Die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien ist alles andere als trivial, weil für die Testung neuer Behandlungsmöglichkeiten (berechtigte) hohe medizinische, organisatorische und ethische Hürden zu überwinden sind. Die Erkennung der Bedeutung einer angiogenen-antiangiogenen Dysbalance für die Entstehung von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen hat einen ganz entscheidenden Ansatzpunkt für mögliche neue therapeutische Strategien eröffnet.

Durch die extrakorporale Entfernung von sFlt1 konnte in Pilotstudien gezeigt werden, dass effektiv die sFlt1-Konzentration im mütterlichen Plasma reduziert werden kann. Es konnte gezeigt werden, dass diese Behandlung praktikabel und für die Schwangerschaft sicher ist. Alternativ gibt es im Tiermodell Hinweise, dass eine intravenöse Gabe von PlGF zur Beeinflussung des angiogenen Status Effekt zeigt, was mit der Verbesserung der klinischen Parameter der Präeklampsie wie Blutdruck und Proteinurie einhergeht. Ein anderer alternativer Ansatz über die Gabe von Pravastatin, die Präeklampsie zumindest im Sinne einer Sekundärprophylaxe zu behandeln, hat in tierexperimentellen und In-vitro-Versuchen Erfolg versprechende Hinweise geliefert, konnte sich aber bislang auch noch nicht in der klinischen Routine etablieren. Ganz neue experimentelle Ansätze, die «short interfering RNAs» im Zentrum haben, liefern ganz spannende, aber im Moment eben auch nur theoretische neue Ansatzpunkte.

Auch wenn wir im Moment noch keine wirklich verfügbare Therapie zur Verfügung haben, die kausal ist, hat in den letzten Jahren die Präeklampsieforschung einige neue vielversprechende Ansätze geliefert, die hoffentlich in naher Zukunft einen wirklichen Durchbruch ermöglichen können.

¹ Abteilung für Geburtsmedizin, Perinatalzentrum, Universitätsklinikum Leipzig/D

V21: Treatment of very preterm preeclampsia via heparin-mediated extracorporeal LDL-precipitation (H.E.L.P.) apheresis: The Freiburg preeclampsia H.E.L.P.-Apheresis studyK Winkler¹, C Contini¹, B König¹, B Krumrey¹, G Pütz¹, S Zschiedrich², U Pecks³, D Stavropoulou⁴, H Prömpeler⁵, M Kunze⁵, F Markfeld-Erol⁵

Introduction: On grounds of significantly elevated triglyceride-rich lipoproteins in preeclampsia, lipid apheresis has been proposed as a possible therapeutic approach. Different lipid apheresis techniques have since been employed successfully with different hypotheses about the mode of action. All lipid apheresis techniques reduce by definition apoB containing lipoproteins, and some techniques reduce additionally a certain amount of sFlt-1. The contribution of the sFlt-1 removal to the beneficial effects of lipid apheresis is controversially discussed.

Objective/Hypothesis: We investigated the benefit of H.E.L.P.-apheresis, a lipid apheresis technique without the ability to remove sFlt-1, in the prolongation of preeclamptic pregnancies.

Methods: 6 early onset preeclamptic patients underwent repeated apheresis treatments (n = 23) by H.E.L.P. apheresis. Time from admission to delivery was compared to a matched, historical control group. Additionally, apheresis-induced dynamics in serum lipid parameters and sFlt-1 levels were analysed.

Results: Average time of admission to delivery was 15.0 days in patients receiving H.E.L.P. apheresis (6.3 days in controls, p = 0.027). Before the next apheresis, lipids had reached pre-apheresis levels. Fractional catabolic rates and synthetic rates for ApoB/LDL-cholesterol were substantially elevated. sFlt-1 was not reduced after H.E.L.P.-apheresis. In contrast, due to a heparin bolus necessary for the apheresis procedure, a substantial increase of the sFlt-1 levels was observed immediately after apheresis. Increased sFlt-1 levels after apheresis declined after several hours to pre-apheresis levels.

Discussion: H.E.L.P.-apheresis prolonged pregnancies compared to patients without apheresis. Apheresis induced changes in lipoprotein profiles point to an underlying remnant removal disease like imbalance in plasma lipid conversion during preeclamptic conditions. As sFlt-1 was not reduced by H.E.L.P.-apheresis, lowering lipids or other yet undefined factors appear to be of more relevance than the reduction of sFlt-1. Lipid-apheresis seems to be a promising therapeutic approach and merits further investigation.

¹ Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medical Center Freiburg/D

² Renal Division, Department of Medicine, University Hospital Freiburg/D

³ Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Schleswig-Holstein Campus, Kiel/D

⁴ Department of Neonatology, Children's Hospital, University of Freiburg/D

⁵ Department of Gynecology and Obstetrics, University Medical Center Freiburg/D

V22: N-Cadherin-Knockdown führt zu einer gestörten Trophoblast-Endothel-Interaktion in einem 3-D-Zellkulturmodell – neue Erkenntnisse zur trophoblastären InvasionsstörungAnna Multhaupt¹, Ekkehard Schleussner¹, Tanja Groten¹

Fragestellung: Die plazentare Insuffizienz, welche sich meist durch eine gestörte Umwandlung der maternalen Spiralarterien in weitlumige, widerstandsarme Gefäße darstellt, ist durch eine Störung der Trophoblastinvasion und -interaktion mit maternalen Endothelzellen bedingt. Da die Wanderung von Trophoblastzellen entlang der maternalen Spiralarterien der Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten an das Endothel bei akuter Inflammation ähnelt, gingen wir der Hypothese nach, dass die vaskuläre Invasion von Trophoblastzellen durch die Expression von ähnlichen Adhäsionsmolekülen ermöglicht und reguliert wird. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Bedeutung auserwählter Adhäsionsmoleküle der extravillösen Trophoblastzellen für deren Interaktion mit maternalen Endothelzellen während der Plazentation zu identifizieren.

Methoden: Die extravillöse Trophoblastzelllinie HTR-8/SVneo wurde hierfür mit den primären Endothelzellen HUVEC in einem dreidimensionalen Zellkulturmodell auf Matrigel® kokultiviert und die Zellinteraktion vor und nach sukzessiver Suppression der auserwählten Adhäsionsmoleküle via Fluoreszenzmikroskopie verglichen und mittels Internetplattform Wimasis® quantifiziert.

Ergebnis: Eine statistisch signifikante Beteiligung von N-Cadherin an der Migration und Interaktion von HTR-8/SVneo- mit HUVEC-Zellen in einer 3-D-Kokultur auf Matrigel® konnte dargestellt werden. Daraus lässt sich eine Relevanz dieses Moleküls bei der Trophoblastinvasion in vivo vermuten.

Schlussfolgerung: Wir konnten zeigen, dass im Zellkulturmodell Adhäsionsmoleküle einen relevanten Einfluss auf die Zellinteraktion haben und eine Schlüsselrolle in dem multifaktoriellen Geschehen der Plazentationsstörung spielen könnten. Die Ergebnisse sollten unter Verwendung von primären extravillösen Trophoblastzellen verifiziert werden und eine Korrelation der Adhäsionsmolekülverteilung in Plazentabetbiopsien analysiert werden. Ohne wachsendes pathophysiologisches Verständnis der Plazentationsstörung wird die Entwicklung zukünftiger Screening- oder Therapieoptionen nicht möglich sein, und die Folgen wie IUGR und Präeklampsie werden weiterhin mit sehr hoher fetaler sowie maternaler Morbidität und Mortalität verbunden sein.

¹ Klinik für Geburtsmedizin, Universitätsklinikum Jena/D

V23: Kardiovaskuläre und renale Folgen der Präeklampsie und Langzeit-Outcome

Markus Mohaupt^{1,2}

Eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung hat neben den Folgen für die aktuelle Schwangerschaft Konsequenzen für Mutter und Kind lebenslang. Es gibt Hinweise, dass Frauen mit einer Präeklampsie ein erhöhtes familiäres Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufweisen und somit eine metabolische/endotheliale Vorerkrankung besteht. Nach einer Präeklampsie steigt das Risiko für einen Myokardinfarkt bzw. eine ischämische zerebrale Erkrankung. Ursächlich sind die in der Folge einer Präeklampsie pathologisch veränderten Risikofaktoren einer chronischen, häufig salzsensitiven arteriellen Hypertonie, eine Dyslipidämie, ein Diabetes mellitus, eine generalisierte Atherosklerose sowie eine gestörte Nierenfunktion. Diese entsteht, da es während einer Präeklampsie zu einer renalen glomerulären Schädigung mit Podozytenverlust kommt, der je nach Ausmass nicht kompensiert werden kann. Dies führt zu strukturellen Veränderungen und einem Verlust funktioneller renaler Masse, die renale Abklärungen und chronische Funktionseinschränkung bis hin zu Nierenersatzverfahren mit sich bringen. Kinder aus hypertensiven Schwangerschaften weisen häufig Frühgeburtlichkeit bzw. ein erniedrigtes Geburtsgewicht auf. Damit assoziiert ist wiederum eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Wie bei den Müttern besteht gehäuft eine salzsensitive arterielle Hypertonie, wobei das Ausmass der Kochsalzempfindlichkeit mit der Nierengrösse bereits im Kindesalter korreliert. Diese Kinder haben in der Folge dann auch ein höheres Risiko, selbst ein Nierenersatzverfahren zu benötigen.

Zusammenfassend besteht eine erhöhte kardio- und zerebrovaskuläre sowie renale Morbidität von Mutter und Kind nach hypertensiven Schwangerschaften und Präeklampsie.

¹ Medizinische Klinik, Weiterbildungsklinik Innere Medizin Lindenhofgruppe, Bern/CH

² Division of Child Health, Obstetrics & Gynaecology, School of Medicine, City Hospital Campus, University of Nottingham/UK

V26: Significance of preeclampsia and potential for prevention in low-income countries

A Metin Gülmezoglu¹

An estimated 303 000 women and adolescent girls died as a result of pregnancy and childbirth related complications in 2015, around 99% of which occurred in low-resource settings. Haemorrhage, hypertensive disorders and sepsis are responsible for more than half of all maternal deaths worldwide. Thus, improving the quality of maternal healthcare for women is a necessary step towards the achievement of the health targets of the Sustainable Development Goals (SDGs).

Hypertensive disorders of pregnancy are an important cause of severe morbidity, long term disability and death among both mothers and their babies. Worldwide, they account for approximately 14% of all maternal deaths. In Latin America and the Caribbean 22% of all maternal deaths are attributed to hypertensive disorders of pregnancy. Morbidity and mortality due to hypertensive disorders are to a large extent preventable through quality antenatal, intrapartum and postnatal care. In early 2000s many low-income countries adopted the fewer (4–5) antenatal care visits that were focused on specific activities at each visit. However, those models, often described as basic or focused antenatal care, had large gaps between visits when asymptomatic pregnancy complication such as hypertensive disorders of pregnancy and fetal growth impairment may have gone unnoticed for some time. The 2016 WHO antenatal care recommendations for better pregnancy experience included a minimum of eight contacts between the woman and the health system to overcome underdiagnosis and reduced missed cases. Several studies in low and middle income countries showed that even when women were ending antenatal care in a timely manner, the blood pressure measurements, proteinuria testing and evaluation of other symptoms were either incomplete or when pre-eclampsia was suspected appropriate action was not taken. The 2017 «Saving Mothers Report» in South Africa indicates that preventable mortality due to hypertensive disorders of pregnancy show no signs of decrease. There is a clear need for health systems strengthening including effective referral systems and appropriate management of women with hypertensive disorders of pregnancy before complications occur. While most attention have rightly been on appropriate use of magnesium sulfate for preventing eclampsia similar attention should be dedicated to blood pressure management as well.

While some guidelines recommend placental angiogenic factor testing it is not universally recommended. Actual implementation of such testing and how it will be incorporated into overall antenatal care including its resource implications need further elaboration.

¹ Concept Foundation, Genf/CH

V27: Breaking News: Results from PARROT Trial

Andrew Shennan^{1,2}

Pre-eclampsia is a serious disease and can be fatal to both mother and baby. The hallmark of good management begins with early identification of risk. This can be in early pregnancy to target prophylactic therapies like aspirin, or at point of care when presenting with established disease. Timing delivery appropriately is fundamental to safe management, with the judicious use of antihypertensive and anticonvulsant therapies. This talk will track the evolution of angiogenic markers in identifying risk in pregnancy and how these can be incorporated into clinical practice.

This is now a national initiative in the UK. The recent Lancet publications on the PARROT and Phoenix trials will be presented, which demonstrate the use of PLGF will result in earlier diagnosis of pre-eclampsia and that routine delivery after 34 weeks gestation may improve outcomes. While some guidelines recommend placental angiogenic factor testing it is not universally recommended. Actual implementation of such testing and how it will be incorporated into overall antenatal care including its resource implications need further elaboration.

¹ Obstetrics and Gynaecology, Department of Women and Children's Health, St. Thomas' Hospital, King's College London/UK

² South London Clinical Research Network, London/UK

P01: Präeklampsie in der Schweiz: Eine Kostenanalyse in zwei Spitälern

Patricia R Blank¹, Petra Marty¹, Markus Hodel², Olav Lapaire³

In der Schweiz tritt Präeklampsie bei 2,3% aller Schwangerschaften auf und ist eine Hauptursache für maternale und fetale Morbidität und Mortalität. Das Ziel dieser Arbeit war es, die stationären Kosten basierend auf den effektiv anfallenden Leistungen bei Präeklampsie-Verdachtsfällen und bei bestätigten Fällen in zwei Schweizer Spitälern zu ermitteln. Alle Patientinnen, welche in den beiden Frauenkliniken (Universitätsspital Basel, USB, und Kantonsspital Luzern, LUKS) hospitalisiert wurden und eine spezifische ICD-10-Kodierung aufwiesen, wurden in die Abfrage eingeschlossen. Für jeden Fall wurden neben den DRG-Kategorien, die effektive Verweildauer, die totalen DRG-basierten Erlöse sowie die effektiven Aufwandskosten für das Spital extrahiert (Jahr 2016). Insgesamt wurden 301 Fälle eingeschlossen (USB n = 155, LUKS n = 146). Im Median war die Verweildauer aller Fälle 5,0 Tage (Mittelwert: 6,6 Tage).

Gesamthaft beliefen sich die medizinischen Kosten auf CHF 4,6 Millionen für total 301 Fälle. Die medizinischen Leistungen und die Pflegeleistung machten mit 43 bis 52% den grössten Kostenanteil aus. Die Analyse ergab, dass 36 Fälle (12%) mit Verdacht auf Präeklampsie hospitalisiert und ohne Geburt nach einigen Tagen entlassen wurden. Die Kosten für die Präeklampsieverdachtsfälle waren am tiefsten mit durchschnittlich CHF 7155 (LUKS: CHF 9321; USB: CHF 6433), gefolgt von den Kosten für Präeklampsie-Fälle mit einer vaginalen Geburt von CHF 12 124 (LUKS: CHF 10 606; USB: CHF 13 869) und den Kosten für Präeklampsie-Fälle mit einem Kaiserschnitt von CHF 19 352 (LUKS: CHF 17 406; USB: CHF 21 346). Die effektiven Kosten der Patientinnen überstieg in allen Patientengruppen den DRG-Erlös, den die Leistungserbringer in der stationären Versorgung für die Erbringung der Leistungen von den Kostenträgern erhalten. Dieser Trend war in beiden Spitalern nicht gleich ausgeprägt, aber durchwegs vorhanden. Es wäre wünschenswert, wenn eine vorliegende Kostenanalyse auch in anderen Spitälern durchgeführt würde, um eine höhere Repräsentativität für die Schweiz zu erreichen und somit mehr Daten zur Erkrankung Präeklampsie in der Schweiz zur Verfügung stehen würden.

¹ Medical Affairs & Market Access, Roche Diagnostics (Schweiz) AG, Rotkreuz/CH

² Geburtshilfe und Feto-Maternale Medizin/ Perinatalzentrum, Luzerner Kantonsspital/Frauenklinik, Luzern/CH

³ Geburtshilfe und Schwangerschaftsmedizin, Universitätsspital Basel, Frauenklinik, Basel/CH

P02: Die prognostische Bedeutung der Apolipoprotein-B-Konzentration im ersten Trimester zur exzessiven Gewichtszunahme sowie zu ungünstigen Schwangerschaftsausgängen wie der Präeklampsie

S Schnoor-Bohlen¹, C Eckmann-Scholz¹, N Maass¹, W Rath¹, U Pecks¹

Einleitung: Exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft ist ein Risikofaktor für maternale und fetale Komplikationen wie die Präeklampsie. Das Lipidprofil verändert sich in der Schwangerschaft physiologisch. Faktoren wie die Gewichtszunahme können den Lipidstoffwechsel beeinflussen. Besonders bei der Präeklampsie zeigt sich eine Zunahme Triglyzerid-reicher, Apolipoprotein-B-(apoB)-assoziierter Lipoproteine. Die Hypothese dieser Studie war, dass die apoB-Konzentration im ersten Trimester als prädiktiver Marker für eine exzessive Gewichtszunahme und für Schwangerschaftskomplikationen geeignet ist.

Methoden: Von 547 Patientinnen zeigten 95 eine unzureichende, 171 eine empfohlene und 281 eine exzessive Gewichtszunahme. Von 581 Patientinnen zeigten 14 Patientinnen einen schwangerschaftsinduzierten Hypertonus/Präeklampsie, neun einen präexistenten Hypertonus, 67 eine SGA und sieben eine IUGR. Die apoB-Konzentrationen wurden mittels ELISA bestimmt.

Ergebnisse: Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den apoB-Konzentrationen der verschiedenen Gewichtszunahme-Gruppen festgestellt werden. Frauen mit Adipositas zeigten jedoch signifikant höhere apoB-Konzentrationen als normalgewichtige Frauen ($p < 0.001$). Patientinnen mit präexistentem Hypertonus sowie Raucherinnen zeigten ebenfalls erhöhte apoB-Konzentrationen verglichen mit Nichtrauchern ($p = 0,0118$) bzw. normotensiven Kontrollen ($p = 0,0015$). Eine prognostische Bedeutung liess sich hingegen weder bei Schwangeren mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen noch bei Schwangeren mit SGA/IUGR festgestellt werden.

Folgerung: ApoB dient nicht als Marker im ersten Trimester, um exzessive Gewichtszunahme oder Schwangerschaftskomplikationen vorauszusagen. Bei bestehenden pathologischen Zuständen wie Rauchen, Adipositas und chronische Hypertonie sind die ApoB-Werte jedoch erhöht und könnten in diesen Gruppen zur Pathogenese von Schwangerschaftserkrankungen beitragen.

¹ Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel

P04: Effekt der miR-141-haltigen EV beim Umbau von Endothelzellen durch trophoblastäre Zellen

RN Gutiérrez-Samudio¹, T Groten¹, JM Murrieta-Coxca¹, UR Markert¹, DM Morales-Prieto¹

Hintergrund: Die Präeklampsie ist eine systemische Erkrankung der Mutter, die bei 2 bis 8% aller Schwangerschaften auftritt und mit Bluthochdruck und Organbeteiligung von Leber, Niere und Gerinnung einhergeht. Sie ist eine der Hauptursachen für mütterliche und perinatale Morbidität und Mortalität. Präeklampsie wurde mit einer gestörten extravillösen Trophoblastzellinvasion in die Uterusspinalarterien und einem Mangel in ihrem Umbau in Verbindung gebracht. Frühere Studien haben gezeigt, dass Trophoblastzellen extrazelluläre Vesikel (EV) in den mütterlichen Kreislauf sezernieren, welche microRNAs (miRNAs) enthalten. Dieser Prozess findet in normalen und in präeklampsischen Schwangerschaften statt, jedoch variieren Vesikelmenge und Inhalt, was auf einen möglichen Effekt der EV in der Pathophysiologie der Präeklampsie hinweist. Frühere Studien in unserem Labor zeigten, dass die Expression von miR-141 in der Plazenta von präeklampsischen Schwangerschaften im Vergleich zu normalen Schwangerschaften erhöht ist. miR-141 ist eine schwangerschaftsassozierte miRNA, die die Trophoblastzellfunktion und die Angiogenese reguliert. Ziel dieser Studie war es, die Bedeutung miR-141 beim vaskulären Umbau von Endothelzellen durch trophoblastäre Zellen zu untersuchen.

Methode: In einem 3D-in-vitro-Co-Kulturmodell wurden Human Umbilical Vein Endothelial Cells und trophoblastäre Zellen (HTR8/SVneo-Zellen) kokultiviert und der Einfluss der miR-141 auf die Tubulusbildung und Zell-Zell-Interaktion untersucht.

Ergebnisse: Die Überexpression von miR-141 in HTR8/SVneo-Zellen führte bei deren Co-Kultur mit HUVEC zu einer hochsignifikanten Unterbrechung der Tubusbildung. Die aus dem Zellkultur-Überstand von miR-141-transfizierten Zellen isolierten EV hatten nach Zugabe zu den Co-Kulturen eine ähnliche Wirkung auf die Angiogenese wie die direkte Transfektion mit miR-141-mimic.

Schlussfolgerung: miR-141 ist an der Regulation des angiogenen Potenzials trophoblastärer Zellen beteiligt. Es kann vermutet werden, dass die Kommunikation zwischen Trophoblastzellen und Endothelzellen durch miR-141-haltige EV beeinflusst wird. Wir vermuten, dass die beobachteten Effekte Prozesse des gestörten vaskulären Umbaus der Uterusspinalarterien bei einer Präeklampsie widerspiegeln.

¹ Universitätsklinikum Jena, Klinik für Geburtmedizin-Placentalar, Jena/D

P03: Untersuchungen zur Wirkung von Pentaerythryltetranitrat (PETN) auf die Dysfunktion von Endothelzellmonolayern

V Teichert¹, Markert¹, E Schleussner¹, T Groten¹

Zielsetzung: In einer klinischen Studie an unserer Klinik konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit pathologisch reduzierter Perfusion der Plazenta und resultierend hohem Risiko für Plazenta-assoziierte Schwangerschaftskomplikationen die Behandlung mit PETN zu einer Reduktion der intrauterinen Wachstumsretardierung und von perinatalem Tod, Frühgeburt und vorzeitiger Plazentalösung führt. Als Erklärung für diesen günstigeren Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf ist am ehesten die endothelprotektive Wirkung von PETN anzunehmen. Ziel dieser Arbeit war es, den klinisch gezeigten Effekt von PETN in vitro experimentell nachzuvollziehen. Hierzu wurde experimentell untersucht, ob endothelialer Stress, induziert durch Serumentzug oder Behandlung mit Thrombin, in Anwesenheit von PETN attenuiert wird.

Methoden: HUVEC wurden in der Zellkultur in Anwesenheit oder Abwesenheit von PETN kultiviert. Untersucht wurde die Auswirkung der Stressreaktion auf die Zellproliferation und Zellmigration mittels XCelligence®-System, auf die angiogene Aktivität im Angiogeneseassay auf Matrigel und die Aktivierung des ERK-Signalweges mittels Westernblotanalysen.

Ergebnisse: Die stressinduzierte Alteration von Zellproliferation, -migration und angiogener Aktivität konnte durch PETN signifikant abgeschwächt werden. Die Phosphorylierung von ERK war hingegen durch PETN nicht signifikant beeinflusst.

Zusammenfassung: Die vorgestellten in-vitro-Daten zeigen die protektive Wirkung von PETN auf die Funktion von Endothelmonolayern. Die beteiligten Signalwege müssen weiter untersucht werden.

¹ Universitätsklinikum Jena, Klinik für Geburtmedizin-Placentalar, Jena/D

P05: Pentaerythryltetranitrat (PETN) zur Sekundärprophylaxe der intrauterinen Wachstumsretardierung – doppelblinde randomisierte PETN-Studie in progress

T Groten¹, Schleussner¹, PETN-Studiengruppe¹

Fragestellung: Die intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) kompliziert ca. 10% aller Schwangerschaften. Zu jedem Schwangerschaftsalter haben wachstumsretardierte Kinder ein schlechteres Outcome als normosome Kinder, insbesondere bei assoziierter Frühgeburtlichkeit. Zusätzlich gilt die intrauterine Unterversorgung als entwicklungsbedingte Ursache für die spätere Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes und Adipositas. Der NO-Donor Pentaerythryltetranitrat (PETN) reduziert den Gefässwiderstand, wirkt protektiv auf die Endothelzellen und verbessert so die Durchblutung, auch der Plazenta. In einer monozentrischen Pilotstudie konnten wir an 111 Patientinnen mit eingeschränkter plazentarer Durchblutung zum Zeitpunkt der Feindiagnostik das Risiko für die Entwicklung einer IUGR oder von fetalem Tod um 38%, die für Frühgeburtlichkeit um 70% senken.

Material und Methoden: Die vorgestellte prospektive, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Multizenterstudie soll diesen Effekt an einem größeren Kollektiv bestätigen. In 13 Zentren sollen deutschlandweit insgesamt 324 Patientinnen mit einem mittleren uterinen PI oberhalb der 95. Perzentile nach Gomez zum Zeitpunkt der Feindiagnostik eingeschlossen werden. Sie erhalten bis zur 37. SSW Plazebo oder PETN. Als primäres Outcome wird der kombinierte Endpunkt aus schwerer IUGR und perinatalem Tod erfasst.

Ergebnisse: Mit der Rekrutierung wurde im August 2017 begonnen. Ende Mai 2019 waren 75% der Patientinnen rekrutiert. Die regelmässige Überprüfung der Sicherheit des Studienablaufes verlief bisher ohne Beanstandung. Bei konstant bleibenden Rekrutierungszahlen kann die Rekrutierung Ende 2019 abgeschlossen sein. Erste Ergebnisse werden 2020 erwartet.

Schlussfolgerung: Sollte sich der Effekt der Pilotstudie in der Multizenterstudie bestätigen, kann Frauen mit schlechter uteriner Perfusion zum Zeitpunkt der Feindiagnostik eine Therapie angeboten werden, die das Risiko für eine schwere IUGR mit perinatalem Tod um 40% vermindert.

¹ Universitätsklinikum Jena, Klinik für Geburtmedizin-Placentalar, Jena/D

P061: Impact of Corpus Luteum Number in Assisted Reproduction on Maternal Vascular Health in Pregnancy and Postpartum

Frauke von Versen-Höyneck^{1,2}, Purnima Narasimhan³, Elif Seda Selamet Tierney⁴, Valerie Lynn Baker¹, Virginia Dragone Winn³

Background: Absence of a corpus luteum (CL) at conception is associated with impaired maternal vascular health in early pregnancy and a higher risk for the development of preeclampsia. In this study we addressed the question if vascular dysfunction persists in late pregnancy and postpartum in women that conceived in the absence of a CL.

Methods: Women with viable pregnancies were prospectively recruited at 6–8 weeks and compared by number of CL or mode of conception (0 CL [programmed] frozen embryo transfer [FET]) and 1 CL (spontaneous pregnancy after infertility or modified natural cycle FET). Blood pressure and endothelial function were determined at 11 to 14 weeks' (n = 46) and 35–37 weeks' (n = 34) gestation as well as 6–12 weeks postpartum (n = 28) and preeclampsia incidence was assessed.

Results: Compared to women with 1 CL participants with 0 CL lacked the physiologic drop in mean arterial blood pressure in 1st trimester and Reactive Hypertension Index (RHI), a measure of endothelial function, was impaired. RHI dropped in 3rd trimester in 1CL conceptions and recovered postpartum. Suppression of CL was associated with a persistently low RHI in 3rd trimester and postpartum. RHI in a natural cycle FET was lower in 3rd trimester compared to 1st trimester and rose postpartum while RHI in programmed cycle FETs didn't show the expected adaptation in pregnancy and postpartum. Five out of 18 women without a CL developed preeclampsia compared to 1 out of 26 with 1 CL. Three out of 5 cases in 0 CL conceptions were classified as severe preeclampsia.

Conclusion: If the findings of our study can be confirmed in larger cohorts or RCTs, transfer of embryos should be preferably performed in the presence of a CL (e.g. in natural or stimulated cycles) instead of the absence of a CL to improve maternal and pregnancy health.

¹ Stanford University Medical Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Sunnyvale, USA

² Hannover Medical School, Department of Obstetrics and Gynecology, Hannover/D

³ Stanford University Medical Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Stanford, USA

⁴ Lucile Packard Children's Hospital, Department of Pediatrics, Stanford, USA

P08: Placental function and angiogenic profile of «jelly like» and spherically thick placenta and its correlation to fetal outcome

Cornelia Hofstaetter¹, Marc Baumann¹, Luigi Raio¹

Objective: To evaluate the placental function and the angiogenic factors of «jelly like» and spherically thick placenta and the outcome of these pregnancies.

Materials and Methods: In a retrospective study of 10 years all cases of «jelly-like»-placenta and of spherically thick placenta and known angiogenic profile were included. Data of umbilical (UA) and uterine artery (UtA) doppler and the angiogenic factors sFit-1 and PIGF and their ratio were registered and correlated to the pregnancy outcome. Paired t-test, Fisher's exact test, column statistics and nonparametric correlation were used for statistical analysis.

Results: 24 cases with «jelly like» (group 1) and 29 with spherically thick placenta (group 2) were equal in high rate of pathological doppler and angiogenic values and prematurity, IUGR and PE. Significant differences were seen in UA PI > 95th centile (p 0.04), sFlit-1 (p < 0.05), placental area (p < 0.05) and earlier occurrence of clinical signs, GA at US (p < 0,02) and at birth (p < 0,03), in group 1. Significant correlations were seen between UA PI, PIGF and ratio; UtA PI, PLGF; birthweight, PLGF; placenta weight, PIGF and ratio and placental thickness, PIGF in both groups, and placental area, PIGF and ratio in group 1 (r = 0, 39–0,67; p 0,03–0.001). There were no significant differences between 23 matched pairs. Both groups had a special placenta location, which was mainly lateral. In particular, 30% of «jelly-like» placenta were located at the side edge or the fundus of the uterus.

Conclusion: Both placenta pathologies, in particular «jelly-like» placenta, are sonomorphologic signs for a severe angiogenic disturbance and correlate with changes in fetomaternal hemodynamic and fetal outcome. We suggest that a careful inspection of the placenta should be included at 1st and 2nd ultrasound screening.

¹ Geburtshilfe und Feto-maternale Medizin, Inselspital Bern/CH

P07: Uteruserhaltendes Management einer sehr frühen abnormal invasiven Plazenta (AIP) mit Methotrexat, Fetozyd und Kürettage

T Andrzejczek¹, E Langer¹, A Heiho-Klose¹, R Faber², H Stephan¹

Hintergrund: Die möglichst frühzeitige Erkennung einer abnormal invasiven Plazenta (AIP) ist die Grundvoraussetzung für ein optimales Management zur Vermeidung perinataler Morbidität. In der Literatur werden derzeit unterschiedliche Vorgehensweise von primärer En-bloc-Hysterektomie über zweizeitiges Vorgehen mit Belassen der Plazenta in situ und zeitversetzter operativer Versorgung bis hin zu einer Therapie mit Methotrexat beschrieben.

Kasuistik: Wir berichten über das Management bei einer 34-jährigen Gravida III/Para I bei Zustand nach Sectio und einer Abortkürettage mit einer sehr frühen AIP, welche erstmalig in der 9. SSW mit vaginalen Blutungen auffällig wurde. Es wurde der Verdacht auf eine Implantation im Bereich der Sectionarbe gestellt, DD: Zervixgravidität.

Im Verlauf wurde in der 11+1 SSW eine ausgeprägte AIP im Bereich der Sectionarbe mit Destruktion des unteren Uterinsegmentes beschrieben und im MRT bestätigt. Es wurde bei bestehendem Kinderwunsch und aufgrund des hohen Blutungs- und Rupturrisikos bei Prolongation ein konservatives Vorgehen mit Methotrexat i.m. 50 mg umtäglich im Wechsel mit Folat p.o. begonnen. Hierunter kam es jedoch nicht zum Abfall des β -HCG-Spiegels, und die fetale Herzaktion zeigte sich nach viermaliger Methotrexatgabe weiterhin positiv, sodass in Absprache mit der Patientin die Indikation zum Fetozyd in der 14+1 SSW gestellt wurde. Die Chemotherapie mit Methotrexat wurde fortgesetzt, worunter es dann zu einem deutlichen Abfall der β -HCG- und sFlt-1-Werte kam.

Am 5. Tage nach Fetozyd klagte die Patientin über zunehmende abdominelle Schmerzen und steigende Entzündungswerte, sodass unter dem Verdacht einer toxischen Kolitis die Chemotherapie beendet wurde. Die weitere Betreuung der Patientin konnte dann ambulant erfolgen. In der rechnerisch 17+6 SSW war im Bereich des unteren Uterinsegmentes die Plazentamasse deutlich reduziert und eine beginnende Schichtung und Demarkierung zwischen Blasenwand, Myometrium und Plazenta erkennbar. Unter sonografischer Sicht wurde in der rechnerisch 20+0 SSW eine Kürettage zur Entfernung der avitalen Schwangerschaft und eines Grossteils der Plazenta durchgeführt, wobei es zu einer sehr starken Blutung kam, die durch die Einlage einer Celoxtamponade beherrscht wurde. Am Folgetag konnte die Entfernung der Tamponade und eine anschließende Re-Kürettage komplikationslos ohne ein erneutes Blutungsereignis durchgeführt werden. Vier Wochen später war die Patientin beschwerdefrei, und der Uterus erschien sonografisch unauffällig ohne Hinweis auf Plazentarest oder Diskontinuität der Uteruswand.

Schlussfolgerung: Die exakte und frühe Diagnostik einer AIP ist essenziell. Das klinische Vorgehen ist sehr individuell und richtet sich bei einer kritischen Risikoabwägung nach den konkreten klinischen Befunden und der spezifischen Situation der Patientin (weiterer Kinderwunsch). Grundlegend für den Behandlungserfolg ist neben einer hohen diagnostischen und operativen Erfahrung in einem Zentrum auch eine hohe Patientenzufriedenheit.

¹ Abteilung für Geburtsmedizin, Universitätsklinikum Leipzig/D

² Zentrum für Pränatale Medizin Leipzig/D

P09: Erstmanifestation einer Präeklampsie mit vorzeitiger Plazentalösung und IUFT

A Mikuscheva¹, H Lutz¹, E Vljakovic¹

Die vorzeitige Plazentalösung ist eine seltene Komplikation der Präeklampsie. Wir berichten über 2 Fälle, bei denen die Erstmanifestation einer Präeklampsie in Form einer vorzeitigen Plazentalösung erfolgte.

Bei dem ersten Fall handelte es sich um eine gesunde 33-jährige Erstschwangere in der 36. Schwangerschaftswoche mit bis anhin unauffälliger Schwangerschaft und keinerlei Risikofaktoren. Die Vorstellung erfolgte mit Bauchschmerzen und führte zur Diagnosestellung eines hämodynamisch destabilisierenden retroplazentaren Hämatoms sowie IUFT. Am ersten Tag nach Entbindung per sectionem entwickelte die Patientin Symptome und klinische Zeichen einer Präeklampsie. Im zweiten Fall erfolgte die Erstvorstellung in der 39. Schwangerschaftswoche mit schwerer vaginaler Blutung. Nach zügiger Entbindung nahm diese Schwangerschaft einen glücklichen Ausgang. Postpartal wurde ebenfalls eine Erkrankung aus dem präeklampsischen Formenkreis diagnostiziert.

¹ Gynäkologie, Geburtshilfe, Frauenklinik, Spital Zollikerberg, Zollikon/CH

P10: Should we include sFlt-1 in the Swansea criteria?

Fabienne Trottmann¹, Marc Baumann¹, Sofia Amylidi-Mohr¹, Beatrice Mosimann¹, Araceli Jarquin Campos², Daniel Surbek¹, Lorenz Risch³, Luigi Raio¹

Introduction: Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) is a severe disease with clinical and laboratory similarities to HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet) syndrome. Our aim was to compare the angiogenic profile of pregnancies complicated by AFLP and HELLP.

Study design: Angiogenic profiles of pregnant women diagnosed with AFLP (group 1) or HELLP syndrome with or without preeclampsia (group 2) from 01/2011 to 03/2018 were compared. To overcome gestational age dependent angiogenic behavior, cases (group 1) were matched 1:2 with cases from group 2. Matching criteria was gestational age at blood sampling (± 1 week). Non-parametric tests were used for statistical analysis.

Results: During the study period, 54 women were included. Of those 48 (88.8%) were diagnosed with HELLP syndrome while 6 (11.1%) were complicated by AFLP. Patients with AFLP showed extraordinarily high sFlt-1 values and significantly higher PLGF values than patients with HELLP syndrome (sFlt-1: 57569 pg/ml [31609–147170] vs. 9713 pg/ml [1348–30781]; $p = 0.0001$ /PLGF: 197 pg/ml [127–487] vs. 40 pg/ml [9–644]; $p = 0.001$). These differences remained significant after matching patients from both groups according to gestational age; sFlt-1 values remained significantly higher in the AFLP group (AFLP: 57569 pg/ml [31609–147170] vs. HELLP: 9209 pg/ml [2544–30781]; $p = 0.0001$). Performing a ROC-analysis, a cutoff of 31195 pg/ml yield a sensitivity and specificity of 100%, respectively to discriminate between AFLP and HELLP syndrome.

Conclusion: sFlt-1 may be helpful to diagnose AFLP or to differentiate it from HELLP syndrome. A s-Flt1 value > 30000 pg/ml may be an additional parameter within the Swansea criteria to diagnose AFLP.

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital and University of Bern/CH

² Center of Laboratory Medicine Dr. Risch, Vaduz, Liechtenstein; Private University of the Principality of Liechtenstein, Triesen, Liechtenstein

³ Division of Clinical Chemistry, Labormedizinisches Zentrum Dr. Risch, Bern/CH

P12: Angiogenic factors as novel tool to diagnose evolving preeclampsia

Anda Radan¹, Marc Baumann¹, Z Tan¹, Luigi Raio¹, Daniel Surbek¹

Introduction: The pro- and anti-angiogenic factors placental growth factors (PLGF) and soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt)-1 play a crucial role in the pathogenesis of preeclampsia (PE). Given the fact that changes in their serum levels are closely correlated and to the development of PE, we investigated their potential as novel tool to clinically diagnose evolving PE in patients with PE-related findings. We further hypothesized that the changes in sFlt-1 and PLGF serum level may predict time-to-delivery (TTD) interval in women with established preeclampsia.

Methods: In a prospective observational cohort study, 196 singleton pregnancies between 23.1 and 41.4 gestational weeks were enrolled. We included patients with unclear preeclampsia-associated findings ($n = 139$), and patients with overt preeclampsia, defined by hypertension and proteinuria, at admission ($n = 57$). sFlt-1 and PLGF serum levels were analysed using the ROCHE Elecsys Test. Correlation between angiogenic marker serum levels and the clinical development of preeclampsia (in unclear PE-related findings) and TTD (in established PE) were analyzed.

Results: In patients with preeclampsia-related findings, sFlt-1/PLGF ratio predicted development of preeclampsia, yielding an area under the curve (AUC) in the receiver-operating-characteristic (ROC) curve analysis of 0.821. Overall, sFlt-1/PLGF ratio were significantly higher in patients who delivered within 48 hours when compared with patients with delivery after 48 hours (< 48 versus > 48 hours: 222.4 ± 30.49 versus 108.7 ± 16.41 , $p < .0001$), although the ratio showed wide overlap in both groups. In patients with overt early-onset preeclampsia at admission sFlt-1/PLGF ratio correlated inversely with TTD (spearman rank test, $r = -0.299$, $p < .05$).

Discussion: Our data show that sFlt-1/PLGF ratio correlates closely with the development of preeclampsia in a heterogeneous group of patients with unclear preeclampsia-associated findings, and with TTD in patients with established early-onset preeclampsia. We therefore suggest that sFlt-1/PLGF ratio is a novel tool to diagnose evolving preeclampsia in women with unclear PE-related findings, and to assess severity of established preeclampsia as mirrored in TTD. In future, novel treatments aiming to cure PE should focus on patients with evolving PE which can now be diagnosed using angiogenic factors.

¹ Obstetrics and Gynecology, Inselspital, Bern University Hospital, CH

P11: Angiogenic factors in pregnancies complicated by rheumatoid arthritis

Jessica Laue¹, Frauke Förger², Luigi Raio¹, Lorenz Risch³, Daniel Surbek¹, Marc Baumann¹

Introduction: Women with active rheumatoid arthritis (RA) during pregnancy deliver often infants with reduced birth weight. We hypothesized that RA might have an impact on placental function and subsequently on the angiogenic profile.

Objectives: We aimed to investigate the pro- and anti-angiogenic factors such as placental growth factor (PLGF) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), respectively, in parents with RA and healthy controls.

Patients and Methods: PLGF and sFlt-1 serum levels of pregnant patients with RA ($n = 29$) and gestational aged-matched healthy women ($n = 10$) were analyzed once at each trimester (gestational week 10–12, 20–22 and 30–32). Disease activity of all RA patients was measured by DAS28-CRP and CRP. Neonatal birth weights and birth weight percentiles were correlated with PLGF and sFlt-1-levels.

Results: Median birth weight of the newborns from RA parents was 2730 g (range 1250–4000). Among all pregnancies of RA patients, the levels of PLGF and sFlt-1 were similar in active and inactive disease. At the third trimester of pregnancy, RA parents showed lower levels of the pro-angiogenic placental protein PLGF than healthy controls ($p = 0.011$). In contrast, levels of the anti-angiogenic protein sFlt-1 did not differ between RA parents and healthy women. The sFlt-1/PLGF ratio was lower in healthy women than in RA parents ($p = 0.020$). Moreover the sFlt-1/PLGF ratio correlated negatively with the birth weight percentile.

Conclusion: RA parents showed reduced levels of the angiogenic placental protein PLGF irrespective of disease activity. The reduced PLGF levels in RA parents might reflect a dysfunction of the placenta which in turn could have an effect on birth weight.

¹ Obstetrics and Gynecology, University Hospital and University of Bern, CH

² Rheumatology, Inselspital, University of Bern, CH

³ Labormedizinisches Zentrum Dr. Risch, Bern, CH

P13: Placental Uric Acid transport system and its Impact on Fetal Development

Benjamin P. Lüscher^{1,2}, Philipp Schneider^{1,2}, Daniel Surbek¹, Marc U Baumann¹

Introduction: Women with active rheumatoid arthritis (RA) during pregnancy deliver often infants with reduced birth weight. We hypothesized that RA might have an impact on placental function and subsequently on the angiogenic profile. Uric acid is increased in women with pre-eclampsia, a pregnancy-specific disease characterized by hypertension and proteinuria, and is believed to play a significant role in its pathogenesis. Hyperuricemia originates from renal and placental dysregulation of uric acid transport and may lead to long-term maternal cardiovascular risk and alterations in fetal programming. The placental uric acid transport system and its regulation are largely unknown. Studies using the BeWo choriocarcinoma cell line have indicated a para-cellular pathway for uric acid transport. The main uric acid transporter in the placenta is glucose transporter (GLUT)-9. In these studies we use the GLUT9-knock out mouse model to investigate the placental uric acid system and its impact on fetal development. We hypothesized that fetal mice with lack of placental GLUT9 will show hyperuricemia, abnormal organ development and altered growth pattern after birth.

Methods: Female GLUT9^{+/+} mice were mated with GLUT9^{+/-} male mice. At gestational day 18.5 fetuses were sacrificed for blood sampling and measurement of uric acid serum levels, while in other pregnancies following birth the pups were daily weighted until day 70. At day 70 these mice were sacrificed and pancreas, liver and kidney were weighted and processed for histological analysis to assess potential abnormal organ development.

Results: The GLUT9^{+/-} fetuses showed a 3-fold increase in serum uric acid levels compared to GLUT9^{+/+} and GLUT9^{+/+} fetuses and their GLUT9^{+/+} mothers. GLUT9^{+/-} mice showed neonatal growth restriction compared to GLUT9^{+/+} and GLUT9^{+/+} mice. GLUT9^{+/-} mice had decreased kidney mass by $25 \pm 0.15\%$ (mean \pm SD, $n = 7$, $p < .01$, Student's t-test) and $35 \pm 0.21\%$ ($n = 7$, $p < .01$) for the left and the right kidney, respectively, compared to GLUT9^{+/+} mice.

Conclusion: These data show for the first time that in vivo uric acid is not transported across the placenta by a para-cellular pathway, but is dependent on a specific uric acid transporter. Moreover our data indicate that GLUT9 is the main uric acid transporter in the placenta. Further there is strong evidence that fetal hyperuricemia is responsible for the observed impaired development of neonatal GLUT9^{+/-} mice. Further studies investigating the potential links between hyperuricemia, altered placental function and metabolic fetal programming are eagerly needed.

¹ Obstetrics and Gynecology, Inselspital, Bern University Hospital, CH

² Department for BioMedical, University of Bern, CH