

German Guidelines on Preeclampsia Management

International Workshop on
Prenatal Screening

Berlin, 02.06.2018

Stefan Verlohren, MD, PhD
Department of Obstetrics
Charité University Medicine Berlin



Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen

Diagnosis and Therapy of Hypertensive Pregnancy Disorders

Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Österreichische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



In Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
e.V. (AWMF)



The current guideline of HPD:

- Structured Process
- Interdisciplinary Team
- Consensus based „S2k“ guideline
- Revision of the previous version that expired in 11/16
- Expected publication October 2018

S2K Guideline: Grading of „Recommendations“

Description of binding character	Expression
Strong recommendation with highly binding character	must / must not
Regular recommendation with moderately binding character	should / should not
Open recommendation with limited binding character	may / may not

nach Lomotan et al. Qual Saf Health Care. 2010.

S2K Guideline: Strength of Consensus in the „Statements“

Symbolik	Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
+++	Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
++	Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
+	Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer
-	Kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

Definitions: other hypertensive disorders

1.1. Chronische Hypertonie

Konsensbasiertes Statement 1.S1	
Expertenkonsens	Konsensusstärke
Chronische Hypertonie: Präkonzeptionell oder im ersten Trimester diagnostizierte Hypertonie (entsprechend der DHL/ESC-LL).(6)	

1.2. Gestationshypertonie

Konsensbasiertes Statement 1.S2	
Expertenkonsens	Konsensusstärke
Gestationshypertonie: Im Verlauf der Schwangerschaft neu auftretende Blutdruckwerte $\geq 140/90$ mm Hg bei einer zuvor normotensiven Schwangeren ohne zusätzliche Kriterien, die eine Präeklampsie definieren.	

Still lacking

Definitions: Preeclampsia

Konsensbasiertes Statement 1.S4

Expertenkonsens

Konsensusstärke

Präeklampsie: Jeder (auch vorbestehend) erhöhte Blutdruck $\geq 140/90$ mm Hg mit in der Schwangerschaft neu auftretender Organmanifestation, welche keiner anderen Ursache zugeordnet werden kann.

Nachgewiesen durch eine der folgenden möglichen Kriterien:

- Renal:
 - Proteinurie ≥ 300 mg/d
 - Protein/Kreatinin ≥ 30 mg/mmol
 - Serum Kreatinin >90 µmol/L
 - Oligurie <80 mL/4 h
- Hämatologische Veränderungen:
 - Thrombozytopenie <100 G/L
 - Hämolyse: Nachweis mindestens eines Hämolyseparameters (z.B. Schistozyten oder Fragmentozyten, Haptoglobin $<0,3$ g/L, LDH zweifach über der Referenz bzw. >650 U/L)

Definitions Preeclampsia

- Hepatisch:
 - Oberbauchschmerzen
 - Transaminasenerhöhung (zweifach über der Referenz)
- Neurologische Auffälligkeiten:
 - Kopfschmerzen
 - Sehstörungen, Visusstörungen bis zur Blindheit
 - Hyperreflexie, Kloni
 - Convulsionen (Eklampsie)
 - Apoplex
- Pulmonal
 - respiratorische Insuffizienz
 - Pleuraerguss
 - Lungenödem
- Plazentar
 - SGA/IUGR entsprechend der Leitlinie IUGR (7)
- Präeklampsie-spezifische Systeme
 - Veränderung der angiogenen Faktoren (z.B. sFlt-1/PlGF)

First Trimester Screening

Konsensbasiertes Statement 2.S7

Expertenkonsens

Konsensusstärke

Die (korrekte) Prädiktion einer Präeklampsie bietet unter mehreren Aspekten Vorteile: die Früherkennung (vor Manifestation der Erkrankung) erlaubt neben einer intensiveren Überwachung die gezielte Initiierung prophylaktischer Maßnahmen an Frauen mit einem erhöhten Risiko.(8-10)

The accurate early prediction of preeclampsia is beneficial, as it allows for the initiation of prophylactic treatment

First Trimester Screening

Konsensbasiertes Empfehlung 2.E1

Expertenkonsens

Konsensusstärke

Der prädiktive Wert der einzelnen biophysikalischen und biochemischen Methoden als alleiniger Screeningtest ist gering. Für die Prädiktion der Präeklampsie sollten daher Einzeltests (wegen der ihre Anwendung sollte wegen der hohen Falsch-Positiv-Rate) nicht angewandt werden.(4, 5, 8, 14, 19-29)

In screening for preeclampsia, the predictive accuracy of single biophysical and biochemical tests is low. Therefore, these tests should not be used as solitary tests due to their high false positive rate.

First Trimester Screening: DRs / FPRs

Test	FPR (%)	Detektionsrate (% (95% CI))		
		PE < 34 SSW	PE < 37 SSW	PE gesamt
Anamnese plus	5	42 (33-51)	36 (30-42)	30 (27-33)
	10	58 (49-67)	50 (44-56)	41 (38-44)
PI AUT	5	57 (47-66)	46 (40-53)	33 (30-36)
	10	70 (61-78)	59 (53-65)	44 (41-47)
MAP	5	49 (40-58)	45 (39-52)	35 (31-37)
	10	65 (56-73)	60 (54-66)	48 (45-51)
PAPP-A	5	48 (38-57)	42 (36-48)	31 (28-34)
	10	60 (51-69)	55 (49-61)	44 (40-47)
PIGF	5	57 (48-66)	50 (44-56)	35 (32-38)
	10	73 (64-81)	66 (60-72)	47 (43-50)
MAP, PI AUT	5	63 (54-72)	53 (47-59)	38 (35-41)
	10	80 (71-86)	70 (65-76)	52 (49-55)
PAPP-A, PIGF	5	57 (48-66)	49 (43-56)	33 (30-36)
	10	77 (69-84)	67 (61-73)	48 (45-51)
PI-AUT, MAP, PAPP-A	5	67 (58-75)	56 (50-62)	38 (34-40)
	10	80 (71-86)	68 (62-74)	52 (48-55)
PI-AUT, MAP, PIGF	5	80 (72-87)	66 (60-72)	42 (38-45)
	10	89 (81-94)	77 (71-82)	54 (51-57)
PI-AUT, MAP, PAPP-A, PIGF	5	76 (68-83)	63 (57-69)	40 (36-43)
	10	88 (81-93)	75 (69-80)	54 (50-56)

Prediction in 2nd and 3rd trimester

Konsensbasierte Empfehlung 2.E2	
Expertenkonsens	Konsensusstärke
Das „Screening“ auf Präeklampsie im 2. und 3. Trimenon besteht in der regelmäßigen Erhebung von Blutdruck und Proteinurie bei jedem Frauenarztbesuch nach Mutterschaftsrichtlinien. Nach aktueller Studienlage kann ein darüberhinausgehendes generalisiertes Screening auf Präeklampsie im 2. und 3. Trimenon nicht empfohlen werden.(36)	

„Screening“ for preeclampsia in 2nd and 3rd trimester is performed by measuring blood pressure and determining proteinuria regularly, according to German Law (Mutterschaftsrichtlinien).

A generalized screening in 2nd and 3rd trimester is not recommended.

Prediction in 2nd and 3rd trimester

Konsensbasierte Empfehlung 2.E3

Expertenkonsens

Konsensusstärke

Zur Risikoabschätzung einer drohenden Präeklampsie im Sinne der Prädiktion können die Dopplersonographie der A. uterinae sowie die Bestimmung angiogener und antiangiogener Faktoren, insbesondere des sFlt-1/PlGF-Quotienten, zum Einsatz kommen.

Short term prediction of impending preeclampsia can be achieved by uterine artery doppler as well as by determination of angiogenic and antiangiogenic factors, namely the sFlt-1/PlGF-ratio

Prediction in 2nd and 3rd trimester: Doppler

Konsensbasiertes Statement 2.S10

Expertenkonsens

Konsensusstärke

Die Bestimmung des mittleren Pulsatilitäts-Index (PI) – alleine oder in Kombination mit der postsystolischen Inzisur (notching) – gilt als bester Marker für die Prädiktion einer Präeklampsie mit einer Sensitivität von bis zu 93%;(12, 13, 37-39) in einem Niedrig-Risikokollektiv beträgt Sensitivität der dopplersonographischen Untersuchung der Aa. uterinae allerdings nur 43%.(35)

The measurement of the uterine artery PI – alone or in combination with „notching“ – yields the best predictive accuracy with a sensitivity of up to 93%; in a low risk setting, the sensitivity is 43%.

Prediction in 2nd and 3rd trimester: Doppler

Konsensbasiertes Statement 2.S11

Expertenkonsens

Konsensusstärke

Von klinischer Relevanz ist auch hier die hohe Spezifität und der negative Vorhersagewert dieser dopplersonographischen Parameter von bis zu 99%. (37, 38, 40-42)

The clinical relevance of the uterine artery doppler is conveyed by the high specificity and the NPV of up to 99%.

Prediction in 2nd and 3rd trimester: sFlt-1/PIGF

Konsensbasierte Empfehlung 2.E4

Expertenkonsens

Konsensusstärke

Eine routinemäßige Bestimmung des sFlt-1/PIGF-Quotienten bei allen Schwangeren im Sinne eines Screenings kann nicht empfohlen werden, da aufgrund der geringen Prävalenz nur sehr geringe Vorhersageraten erreicht werden.(44-46)

The routine determination of the sFlt-1/PIGF-ratio as screening can not be recommended, as detection rates are low due to low prevalence of the condition.

Prevention

Konsensbasiertes Statement 3.S13

Expertenkonsens

Konsensusstärke

Die derzeit einzige effektive Prävention der Präeklampsie bei Frauen mit Risikofaktoren (z.B. schwere Präeklampsie in der Anamnese oder einem hohen Präeklampsierisiko im First-Trimester-Screening) besteht in einer ab der Frühschwangerschaft (möglichst vor der 16. SSW) beginnenden oralen Einnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS: 75-150 mg/Tag).(49)

The only evidence based prevention for women at risk (as determined either by history of FTS) is the low dose aspirine (75 – 150 mg/d), beginning before 16 weeks of gestation

Konsensbasiertes Statement 3.S14

Expertenkonsens

Konsensusstärke

Ein präventiver Effekt von Heparin, Magnesium, Selen, Vitamin D, Kalzium oder Fischöl ist nach aktueller Studienlage nicht vorhanden.(52-57)

There is no proven preventive effect for Heparine, Selen, Vitamin D, Calcium or fish oil

Clinical Management: outpatient setting

Konsensbasiertes Statement 6.S29	
Expertenkonsens	Konsensusstärke
<p>Im Mittelpunkt der ambulanten Betreuung stehen regelmäßige Messungen des Blutdrucks, des Körpergewichts und die Kontrolle auf Proteinurie im Vordergrund. Außerdem sollte eine fetale Zustandsdiagnostik (Wachstum, Doppler, CTG) und die Abschätzung der Fruchtwassermenge erfolgen.(7) Zur weiteren Diagnostik bzw. Diagnosesicherung kann eine Laboruntersuchung und ggf. die Bestimmung der angiogenen Faktoren (siehe Kap. 4.4) sinnvoll sein.(6, 48, 87, 104-114)</p>	

The outpatient management centers around regular assessment of blood pressure and proteinuria. To assess the fetus, ultrasound and CTG should be used.

Additionally, lab evaluation and determination of angiogenic and antiangiogenic factors can help to rule in or rule out the disease.

Clinical Management: hospitalization

Konsensbasierte Empfehlung 7.E15

Expertenkonsens

Konsensusstärke

Bei Blutdruckwerten ≥ 150 mm Hg systolisch bzw. ≥ 100 mm Hg diastolisch **sollte** eine Einweisung in die Klinik erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E16

Expertenkonsens

Konsensusstärke

Bei Blutdruckwerten ≥ 160 mm Hg systolisch bzw. ≥ 110 mm Hg diastolisch **soll** eine Einweisung in die Klinik erfolgen. (69, 85, 115-117)

Patients with RR ≥ 150 / ≥ 100 mmHg **may** be hospitalized

Patients with RR ≥ 160 / ≥ 110 mmHg **should** be hospitalized

Therapy: Treatment of Hypertension

- Antihypertensive treatment should be started in RR 150-160 / 100-110 mmHg
- The intention of antihypertensive therapy is the reduction of maternal complications
- The initiation of antihypertensive treatment of RR $\geq 160/\geq 110$ mmHg should be done in the hospital
- The target blood pressure is <150 and 80-100 mmHg
- An ideal target blood pressure is not defined

Therapy: Blood Pressure Medication

	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
Geeignet	Alpha-Methyldopa	250 – 500 mg oral (2 - 4x/d) max. 2 g/d	Mittel der 1. Wahl
	Labetalol (Österreich)	Startdosis 3x200 mg/d max. 4x300 mg/d	
Eingeschränkt Geeignet	Nifedipin retard	20 – 60 mg ret. oral max. 120 mg/d	Keine teratogenen Effekte nachgewiesen
	Selektive β -1-Rezeptor-blocker (Metoprolol Mittel der Wahl)	Dosis 25 - 100 mg (2xtgl.)	Erhöhtes Risiko fetaler Wachstumsrestriktion allgemein bei β -Blockertherapie
nicht geeignet	Diuretika		Potentielle Beeinträchtigung der uteroplazentaren Perfusion durch zusätzliche Plasmavolumenreduktion
	ACE-Hemmer		Keine teratogenen Effete nachgewiesen. Kontraindiziert im II./III. Trimenon: Akutes Nierenversagen bei Neugeborenen, Oligohydramnion

Therapy: Blood Pressure Medication

Antihypertensive Therapie	Medikament		Dosierungsschema	Wirkeintritt
	Urapidil	i.v.	initial 6,25 i.v. langsam i.v. (2 min) danach 3-24 mg/h (über Perfusor)	3 – 5 min
	Labetalol (Österreich)	i.v.	Initial 50mg i.v. langsam (1-3min), evt. Wiederholung nach 30 min. Perfusor: 120mg/h	sofort
	Dihydralazin	i.v.	initial 5 mg i.v. (über 2 min) danach 2-20 mg/h (über Perfusor)	3 - 5 min
			oder	
			5 mg alle 20 min	
	Bei Lungenödem/Herzinsuffizienz			
Furosemid	i.v.	10-20 mg ggf. Wdh. mit erhöhter Dosis zuvor 500 ml Volumengabe		
Nitroglycerin	s.l./i.v.	0,4-0,8 mg sublingual, dann 2-10 ml/h i.v. (Perfusor 50 mg / 50 ml)	Reserve	

Therapy: Timing of delivery

Konsensbasierte Empfehlung 10.E36	
Expertenkonsens	Konsensusstärke
Ab der vollendeten 34. SSW sollte jede Patientin mit schwerer Präeklampsie möglichst bald, nach Abwägen der mütterlichen und fetalen Risiken, entbunden werden.(69, 85, 86)	

After 34+0 weeks, every patient with severe preeclampsia should be delivered.

Konsensbasiertes Statement 10.S49	
Expertenkonsens	Konsensusstärke
Bei milder Präeklampsie bzw. schwangerschaftsinduzierter Hypertonie ist eine Prolongation über die 37. SSW hinaus nicht sinnvoll.(187)	

In mild preeclampsia or PIH, a prolongation beyond 37+0 weeks is not recommended.

Therapy: Indications for delivery

Konsensbasierte Empfehlung 10.E37	
Expertenkonsens	Konsensusstärke
Bei milden Verlaufsformen jenseits der 34. SSW (34. bis 37. SSW) sollte die erhöhte Morbidität der späten Frühgeburt abgewogen werden.(203, 204)	

In mild preeclampsia >34 weeks (34 – 37 wks), the morbidity of late preterm birth must be taken into account.

Konsensbasiertes Statement 10.S50	
Expertenkonsens	Konsensusstärke
Eine schwere fetale Wachstumsrestriktion < 5. Perzentile stellt allein keine klare Indikation zur Entbindung bei schwerer Präeklampsie vor 34. SSW dar, solange hochpathologische Dopplerflowbefunde ausbleiben.(7, 191, 195, 197-200, 214)	

Severe IUGR < 5. P. on itself is not a sufficient indication for delivery, as long as fetal dopplers are not deteriorated.

Therapy: Indications for delivery

Konsensbasiertes Statement 10.S51

Expertenkonsens

Konsensusstärke

Neben fetalen Indikationen bestehen folgende maternale Indikationen zur Entbindung, wobei in jedem Einzelfall der Wert des Abschlusses der RDS-Prophylaxe gegen die Dringlichkeit der Schwangerschaftsbeendigung aus maternaler Indikation abgewogen werden sollte:(69, 85, 216)

- Therapierefraktäre schwere Hypertonie,
- Therapierefraktäre Niereninsuffizienz
- Kardiale Dekompensation,
- Akutes Lungenödem
- Disseminierte intravasale Gerinnung,
- Persistierende schwere Oberbauchschmerzen,
- Neu aufgetretene schwere zentral-nervöse Symptome
- Eklampsie

HELLP-Syndrom: Steroids for Prolongation

Konsensbasiertes Statement 11.S55

Expertenkonsens

Konsensusstärke

Nach einer Cochrane-Analyse gibt es derzeit keine suffiziente Datenlage in Bezug eines Nutzens für das fetale/maternale outcome, so dass ein unkritischer Einsatz von Corticosteroiden nicht zu verantworten ist.(267, 268) In der internationalen Literatur wird die Gabe von Kortikoiden postpartal allgemein nicht empfohlen, in den NICE guidelines wird explizit davon abgeraten.(69) Allenfalls in klinischen Situationen, in den ein Anstieg der Thrombozytenzahl nützlich erscheint, kann der Einsatz von Glukokortikoiden gerechtfertigt sein.(85, 269)

According to a Cochrane analysis, there is no sufficient evidence in favour of the use of Corticosteroids to improve maternal/fetal outcome in early HELLP. However, in clinical situations where the increase of the platelet count is desired, steroids may be used.

Late onset HELLP-Syndrom: Differential Diagnosis

Kriterien	HELLP	AFLP	TTP	HUS	Virushepatitis	ICP
Hämolyse	++	-/+	+++	+++	-	-
Transaminasenanstieg	++	++	-/+	-/+	+++	+
Thrombozytopenie	++	+ (sekundär)	+++	+++	-	-
Hypertonie	++	+	-/+	+++ (sekundär)	-	-
Proteinurie	+++	+	+	++	-	-
Leukozytose	-	+++	-	-	++	-
Niereninsuffizienz	+ → +++	+ (sekundär)	+	+++	-	-
Neurologische Symptome	+ → +++	++	+++	+	-	-
Ikterus	-/+	+	++	++	+++	++
Bauchschmerzen	+++	++	++	++	-	-/+
Fieber	-	+	+	-	+	-
Übelkeit / Erbrechen	++	++	++	++	-	-/+
andere	DIG	Hypoglykämie DIG		ADAMTS-13 Aktivität erniedrigt	Bilirubinanstieg, Serologie	Pruritus / Cholestase

Postpartum Counselling

Konsensbasierte Empfehlung 13.E85

Expertenkonsens

Konsensusstärke

Das Beratungsgespräch sollte folgende Inhalte umfassen:

- Eingehend sollten mit der Patientin die primäre Prävention (Lifestyle-Anpassungen) diskutiert werden.(69, 85)
- Beratung der Patientin über erhöhte Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen für Mutter und Kind.(69, 85)
- Beratung des Paares über die Wiederholungswahrscheinlichkeiten.(69, 85, 99,

Postpartum counselling after preeclampsia should involve

- Primary prevention / lifestyle modification
- Counselling about the increased risk for cardiovascular disease in later life
- Counselling about recurrence risk

- Strengths:
 - Immediate relevance for the clinical practice
 - Interdisciplinary approach of the structured process
 - Fast implementation of new scientific evidence
- Weaknesses:
 - Low adherence from a medico-legal point of view
 - Strong position of the expert referee in court cases in Germany

Thank you very much for your attention!

stefan.verlohren@charite.de

