

Präeklampsie

Risikobeurteilung in der Schwangerschaft

Klinische Bedeutung

Die Präeklampsie (PE) ist eine Schwangerschaftskomplikation (Häufigkeit: ca. 2–5% aller Schwangerschaften), die mit einer hohen maternalen und kindlichen Morbidität und Mortalität einhergeht. Die Präeklampsie kann zu einer Eklampsie (generalisierte Krampfanfälle) oder einem HELLP-Syndrom (**h**emolysis, **e**levated **l**iver enzymes, **l**ow **p**latelets) fortschreiten.

Ätiologie

Der genaue Pathomechanismus der Präeklampsie ist bis heute nicht vollständig geklärt. Es handelt sich um eine systemische Erkrankung, die durch eine generalisierte Endothelschädigung gekennzeichnet ist. Man unterscheidet die frühe (early-onset) von der späten (late-onset) Präeklampsie. Ursächlich für die frühe Präeklampsie, auch plazentare PE genannt, ist eine Dysfunktion der Plazenta, bedingt durch eine reduzierte Konversion der Spiralarterien und verminderte Trophoblasteninvasion in der frühen Schwangerschaft. Bei der späten Präeklampsie, auch maternale PE genannt, geht man davon aus, dass sich eine maternale Prädisposition zu kardiovaskulären Erkrankungen im Rahmen der Belastung einer Schwangerschaft manifestiert.²

Es wurden zwei Angiogenese-Faktoren identifiziert, deren Ungleichgewicht bei der Entstehung der Präeklampsie eine zentrale Rolle spielt. sFlt-1 („soluble fms-like tyrosine kinase 1, auch löslicher VEGF-Rezeptor 1 genannt) hemmt das Gefäßwachstum, PlGF („placental growth factor“) fördert es. Im Verlauf einer unauffälligen Schwangerschaft steigt der angiogene Faktor PlGF während der ersten beiden Trimester an und fällt gegen Ende der Schwangerschaft ab. Im Gegensatz dazu bleibt die Konzentration des anti-angiogenen Faktors sFlt-1, der die Gefäßbildung unterdrückt, am Anfang und in der Mitte der Schwangerschaft konstant und steigt erst am Ende an.

Das Wichtigste auf einen Blick

Definition

Die neue Definition der Präeklampsie umfasst jeden erhöhten Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg in der Schwangerschaft mit mindestens einer neu auftretenden Organmanifestation.

Risikobestimmung im 1. Trimenon

Das Risiko für eine später in der Schwangerschaft (> 20. SSW) auftretende Präeklampsie kann durch die zusätzliche Laborbestimmung von PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) und PlGF im Rahmen des Ersttrimesterscreenings errechnet werden, sodass vor klinischer Manifestation geeignete Maßnahmen eingeleitet werden können.

Diagnostik im 2. und 3. Trimenon

Die Bestimmung der zwei Präeklampsiemarker sFlt-1 und PlGF aus dem mütterlichen Serum mit nachfolgender Berechnung des Quotienten aus beiden Werten erlaubt mit hoher Zuverlässigkeit ab der 20. SSW die Differenzierung einer Präeklampsie von einer normal verlaufenden Schwangerschaft bei Risikopatientinnen und Patientinnen mit Verdacht auf Präeklampsie.

Neue Definition der Präeklampsie

Bislang galt das Neuauftreten einer Hypertonie (Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg) und Proteinurie (Proteinausscheidung ≥ 300 mg/24h) ab der 20. Schwangerschaftswoche als die Definition einer PE. Die Kriterien der aktuellen Leitlinie lauten: „Jeder (auch vorbestehend) erhöhte Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg in der Schwangerschaft mit mindestens einer neu auftretenden Organmanifestation, welche keiner anderen Ursache zugeordnet werden kann.“¹

Hierzu zählen neue Funktionseinschränkungen oder pathologische Befunde folgender Organe:

- Niere: Proteinurie, Oligurie
- Leber: Oberbauchschmerz, Transaminasenerhöhung
- Respiratorisches System: respiratorische Insuffizienz, Pleuraerguss, Lungenödem
- Hämatologisches System: Thrombozytopenie, Hämolyse
- Zentrales Nervensystem: Kopfschmerzen, Visusstörungen bis zur Blindheit, Hyperreflexie, Eklampsie
- Plazenta: intrauterine Wachstumsretardierung, erhöhter sFlt-1/PlGF-Quotient

Risikofaktoren für eine Präeklampsie¹

- Vorangegangene Schwangerschaft mit Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP
- Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP in der Familie
- Chronische Vorerkrankungen:
 - Hypertonie
 - Diabetes
 - Nierenleiden
 - Hyperandrogenämie
 - Thrombophilie
 - Antiphospholipid-Syndrom
 - Autoimmunerkrankungen
- Mehrlingsschwangerschaft
- Ethnizität (afrikanisch bzw. afroamerikanisch)
- Junge Erstgebärende
- Schwangere über 35 Jahre
- Übergewicht (BMI über 35)
- Chronischer Hypertonus $\geq 140/90$ mmHg
- Proteinurie
- Niedriger PAPP-A-Wert

Labordiagnostik

Die bislang ungenügende Vorhersagegenauigkeit mütterlicher Komplikationen bei Präeklampsie auf der Grundlage der Klinik (arterielle Hypertonie und Proteinurie) ist durch die Möglichkeit, angiogene und anti-angiogene Faktoren im Labor zu messen, erheblich verbessert worden. Dadurch ist eine deutlich differenziertere Risikostratifizierung von Schwangeren mit einem erhöhten Präeklampsierisiko und somit eine bessere Patientenbetreuung möglich.

Screening im 1. Trimenon

Basierend auf den maternalen Charakteristika kann in Verbindung mit biophysikalischen Faktoren sowie biochemischen Risikofaktoren eine individuelle Risikokalkulation, insbesondere der Early-onset-Präeklampsie, durchgeführt werden.³ Mit dieser Kombination an Parametern ist es möglich, eine valide Risikoberechnung

für eine frühe Präeklampsie zu erreichen. Bei einer Falsch-positiv-Rate von 10% können somit 89% der Early-onset-Präeklampsien und 77% der Late-onset-Präeklampsien entdeckt werden (siehe Tabelle).^{1,4} Der negative Vorhersagewert zum Ausschluss einer Early-onset-Präeklampsie oder für die Entwicklung einer intrauterinen Wachstumsretardierung liegt über 97%.⁵ Die Risikoberechnung erfolgt bei Übermittlung der folgenden Patientendaten im Labor:

- Fetale Scheitel-Steiß-Länge (SSL)
- Mütterliches Gewicht
- Körpergröße
- Ethnizität
- Raucherstatus
- Aktueller Blutdruck (rechter und linker Arm)
- Aa. uterinae-Doppler-Pulsationsindex (obligat)

Das Präeklampsiescreening wird zwischen der 11. und 14. SSW im Rahmen des erweiterten Ersttrimesterscreenings durchgeführt werden. Ab der 20. SSW besteht die Möglichkeit der Präeklampsiediagnostik durch die Berechnung des sFlt-1/PlGF-Quotienten.

Diagnostik im 2. und 3. Trimenon

Die Bestimmung des Quotienten sFlt-1/PlGF erlaubt mit hoher Zuverlässigkeit die Differenzierung einer Präeklampsie von anderen hypertensiven Erkrankungen sowie von einer normal verlaufenden Schwangerschaft, sogar vor dem Auftreten klinischer Symptome. Bei einem Quotienten über 85 in der frühen Gestationsphase (SSW 20+0 bis 33+6) bzw. über 110 in der späten Gestationsphase (SSW 34+0 bis Niederkunft) besteht eine manifeste Präeklampsie und/oder eine hohe Wahrscheinlichkeit, innerhalb der nächsten vier Wochen Komplikationen zu entwickeln.

Die Sensitivität des sFlt-1/PlGF-Quotienten für die Erkennung der Präeklampsie betrug in einer Studie von Verloren et al.⁶ 89% für die frühe („early onset“) Präeklampsie und 82% für das Gesamtkollektiv. Die Spezifität lag bei 95–97%. Zudem kann der sFlt-1/PlGF-Quotient zur Prognose bei Frauen mit Verdacht auf Präeklampsie herangezogen werden. Bei einem Quotienten < 38 (80% der Fälle) entwickeln die Frauen mit hoher Wahrscheinlichkeit innerhalb vier Wochen keine Präeklampsie (Ausschlussdiagnose mit nahezu 94%iger Wahrscheinlichkeit).⁷ Dies hat zur Folge, dass im Zeitraum von vier Wochen keine Wiederholungsmessungen erforderlich sind, sofern kein neuer Verdacht besteht.^{7, 8} Dies bedeutet eine Beruhigung für die Patientin und die Vermeidung eines unnötigen Klinikaufenthaltes.

Detektionsrate Präeklampsie (FPR: 10 %)

Test	< 34 SSW	< 37 SSW	gesamt
Anamnese	58 %	50 %	41 %
Anamnese plus			
PI-AUT	70 %	59 %	44 %
MAP	65 %	60 %	48 %
PAPP-A	60 %	55 %	44 %
PIGF	73 %	66 %	47 %
MAP, PI AUT	80 %	70 %	52 %
PAPP-A, PIGF	77 %	67 %	48 %
PI-AUT, MAP, PAPP-A	77 %	67 %	48 %
PI-AUT, MAP, PIGF	89 %	77 %	54 %
PI-AUT, MAP, PAPP-A, PIGF	88 %	75 %	54 %

Die Detektionsrate steigt unter der Berücksichtigung mehrerer Parameter an. Abk.: Falsch-positiv-Rate (FPR), Pulsatilitätsindex der Aa. Uterinae (PI-AUT), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A), placental growth factor (PIGF)

Bei einem Quotienten ≥ 38 besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie und damit zusammenhängender Komplikationen innerhalb von vier Wochen. Eine intensiviertere Überwachung der Schwangerschaft mit 1–2-wöchentlichen Verlaufskontrollen des sFlt-1/PIGF-Quotienten sollte in diesem Zeitraum gewährleistet werden. Ein starker Anstieg des Wertes deutet auf eine drohende Präeklampsie hin.⁷ Die frühzeitige Erkennung einer Präeklampsie ermöglicht u. a. die maternale Anfallsprophylaxe sowie die rechtzeitige Vorbereitung einer Entbindung, etwa durch die Förderung der fetalen Lungenreife.

Befundbeurteilung**Screening auf Präeklampsie (SSW 11–14)**

- Ein berechnetes Risiko von $< 1:150$ gilt als unauffällig.
- Bei individuellen Risiken $> 1:150$ wird eine ASS-Prophylaxe mit 150 mg ASS pro Tag angeraten. Die Detektionsrate bei diesem Cut-off liegt bei 89 % bei 10 % falsch positiven Ergebnissen.

Diagnose einer Präeklampsie (ab SSW 20 + 0)

- Unauffälliger sFlt-1/PIGF-Quotient: < 38
Ausschluss einer Präeklampsie für vier Wochen, sofern kein neuer Verdacht besteht (NPV: 94,3 %)
- Grenzwertiger sFlt-1/PIGF-Quotient: ≥ 38 –85 in der frühen Gestationsphase (SSW 20 + 0 bis 33 + 6) bzw. ≥ 38 –110 in der späten Gestationsphase (SSW 34 + 0 bis Niederkunft)
Moderates Risiko für das Auftreten einer Präeklampsie innerhalb der nächsten vier Wochen (PPV 38,6 %), zur weiteren Risikostratifizierung 1–2-wöchentliche Verlaufskontrollen
- Erhöhter sFlt-1/PIGF-Quotient: Werte > 85 in der frühen Gestationsphase (SSW 20 + 0 bis 33 + 6) bzw. von > 110 in der späten Gestationsphase (SSW 34 + 0 bis Niederkunft) sprechen für eine manifeste Präeklampsie (Spezifität 95,5 %).

Der sFlt-1/PIGF-Quotient ist nicht für ein generelles Präeklampsiescreening evaluiert, sondern sollte nur bei Schwangeren mit Zeichen und Symptomen einer Präeklampsie bzw. bei asymptomatischen Schwangeren mit einem erhöhten Präeklampsierisiko als weiteres diagnostisches Kriterium eingesetzt werden.

Prophylaxe

In der ASPRE-Studie konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) eine Präeklampsie vorbeugen kann. Die derzeit effektivste Prophylaxe für Patientinnen mit anamnestischem Risiko und/oder hohem Präeklampsierisikoscore im Screening besteht in der Einnahme von 150 mg ASS pro Tag. Beginn der Einnahme sollte vor der 16. SSW erfolgen, bis maximal zur 34.–36. SSW. Es wird eine abendliche Einnahme empfohlen, da die Tabletteneinnahme am Abend eine bessere Wirkung auf die Reduktion der PE zeigt. Die Prophylaxe wird heute international von allen Fachgesellschaften empfohlen.⁹

Präanalytik

sFlt-1, PIGF und PAPP-A sind bei 2–8 °C im Serum 48 Stunden stabil. Die Serumprobe muss taggleich und gekühlt eingeschickt werden. Im nicht zentrifugierten Vollblut steigen die Werte an, deshalb muss die Probe vor Einsendung zentrifugiert werden. Nur das Serum ist für den Versand geeignet. Eine Bestimmung aus EDTA- oder Heparinplasma ist nicht möglich.

Bei Patienten unter Therapie mit hohen Biotin-Dosen (> 5 mg/Tag) sollte die Probenentnahme mindestens 8 h nach der Applikation erfolgen, da hohe Biotin-Gaben die PAPP-A-Bestimmung stören können.

Abrechnung

Die Bestimmung der PIGF-Konzentration sowie die Bestimmung des sFlt-1/PIGF-Quotienten sind in den einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) aufgenommen worden. Für die Abrechnung gibt es zwei Voraussetzungen:

1. Die quantitative Bestimmung erfolgt frühestens ab der 24. SSW + 0 Tage
 2. Die Indikationsstellung – mindestens eins der folgenden Präeklampsie-Kriterien muss erfüllt sein:
 - Neu auftretender oder bestehender Hypertonus
 - Präeklampsie-assoziiierter organischer oder labor-diagnostischer Untersuchungsbefund, der keiner anderen Ursache zugeordnet werden kann
 - Fetale Wachstumsstörung
 - Auffälliger dopplersonographischer Befund der Aa. uterinae in einer Untersuchung nach der GOP 01775
- Die Gebührenordnungspositionen (GOP) dürfen jeweils bis zu drei Mal pro Behandlungsfall (Quartal) abgerechnet werden, wobei die gemeinsame Abrechnung beider GOP am selben Behandlungstag ausgeschlossen ist.¹⁰ Beim Präeklampsiescreening handelt es sich nach wie vor um eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL).

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung

Probenmaterial	1 ml Serum				
Probentransport	Transport bei 2–8 °C (innerhalb 24 h)				
Methode	ECLIA				
	EBM		GOÄ	1-fach	1,15-fach
PIGF	32362	€ 19,40	4069	€ 43,72	€ 50,28
sFlt-1/PIGF-Quotient	32363	€ 62,25	2 x 4069	€ 87,44	€ 100,56

Autoren:

PD Dr. med. Josef van Helden, Sabine Martin

Literatur:

- Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie. Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG, 2018.
- Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A et al.: Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. *Frontiers in Physiology* 2018; 9: 973.
- Wright D, Syngelaki A, Akolekar R et al.: Competing Risks Model in Screening for Preeclampsia by Maternal Characteristics and Medical History. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213 (1): 62.e1-62.e10.
- O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A et al.: Competing Risks Model in Screening for Preeclampsia by Maternal Factors and Biomarkers at 11–13 Weeks Gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214 (1): 103.e1-103.e12.
- Carter EB, Goetzinger K, Tuuli MG et al.: Evaluating the Optimal Definition of Abnormal First-Trimester Uterine Artery Doppler Parameters to Predict Adverse Pregnancy Outcomes. *J Ultrasound Med.* 2015; 34 (7): 1265–9.
- Verloren S, Galindo A, Schlembach D et al.: An Automated Method for the Determination of the sFlt-1/PIGF Ratio in the Assessment of Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202 (2): 161.e1-161.e11.
- Zeisler H, Llorba E, Chantraine F et al.: The sFlt-1/PIGF Ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and the value of retesting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* (Accepted Author Manuscript)
- Zeisler H, Llorba E, Chantraine F et al.: Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016; 374 (1): 13–22.
- Rolnik DL, Wright, D, Poon LC et al.: Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Eng. J Med.* 2017; 377 (7): 613–622.
- Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 441. Sitzung am 14. August 2019 –Teil A zur Änderung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) mit Wirkung zum 1. Oktober 2019: www.kbv.de/media/sp/EBM_2019_10_01_BA_441_BeeG_Pr_eclampsie_HE4_final.pdf
- Stepan H, Herraiz I, Schlembach D et al.: Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* (2015); 45 (3): 241–246.

Stand: Oktober /2019

Ihr Ansprechpartner:
Fachärzte für Laboratoriumsmedizin
Abteilung für Endokrinologie
 E-Mail: info@labor-gaertner.de
 Telefon: +49 751 502-0