



Präeklampsie-Screening im 1. Trimenon Präeklampsie-Diagnostik und Prognose im 2./3. Trimenon [O14.-]

Dr. rer. nat. Mirzokhid Rakhmanov

Wissenschaftlicher Hintergrund

Präeklampsie (PE) ist eine eher seltene, aber schwer verlaufende Erkrankung in der Schwangerschaft und gilt als eine der Hauptursachen mütterlicher und kindlicher Morbidität und Mortalität. Etwa 2-5% aller Schwangerschaften sind betroffen. PE ist definiert als eine nach der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) neu auftretende **Hypertonie** (>140/90 mmHg) und **Proteinurie** (Proteinausscheidung >300 mg pro 24 h).

Die **schwere Verlaufsform** manifestiert sich ab der 20. SSW, geht auf eine plazentare Störung zurück und erfordert eine Entbindung vor der 34. SSW. Die **späte leichtere** Form tritt ab der 37. SSW auf und ist in ca. 80% der Fälle auf eine glukosestatische Vorerkrankung zurückzuführen (z.B. gestörter Glukosestoffwechsel). In ca. 20% der Fälle kann eine PE in ein **HELLP-Syndrom** (**H**emolysis, **E**levated **L**iver **E**nzyme, **L**ow **P**latelets) übergehen, gefolgt von einer Eklampsie als finale Stadium der Erkrankung. Langzeit-Komplikationen der PE sind u.a. ein erhöhtes Risiko für Herzerkrankungen für die Mutter wie auch für das Kind.

Prädisponierende Risikofaktoren für eine PE sind z.B.:

- Vorangegangene Schwangerschaft mit PE oder familiäre Disposition
- bereits bestehender Bluthochdruck, Diabetes, Nierenerkrankungen oder Übergewicht
- Alter über 40 Jahre oder unter 18 Jahren.

Die genaue Ätiologie der PE ist noch nicht bekannt. Aktuelle Studienergebnisse haben jedoch gezeigt, dass ein **Ungleichgewicht** zwischen pro- und antiangiogenen Faktoren (z.B. zwischen **PlGF**, Placental Growth Factor und **sFlt-1**, soluble FMS-like Tyrosinkinase 1) ein Hauptcharakteristikum für die Entwicklung einer PE darstellt. Niedrige PlGF- (Abb. 1) und hohe sFlt-1-Konzentrationen (Abb. 2) sind mit einem erhöhten PE-Risiko assoziiert.

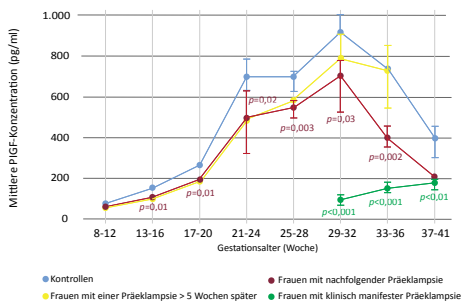


Abb. 1. **PlGF**-Serumkonzentrationen während einer normalen Schwangerschaft (blaue Linie) und bei Schwangeren, die später eine PE entwickelt haben (Levine et al, N Engl J Med 350: 672, 2004)

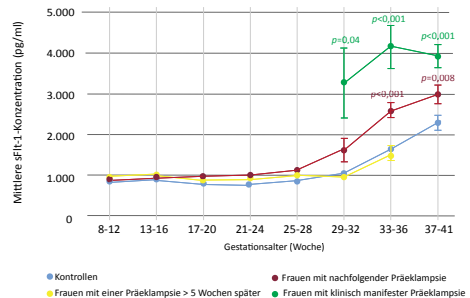


Abb. 2. **sFlt-1**-Serumkonzentrationen während einer normalen Schwangerschaft (blaue Linie) und bei Schwangeren, die später eine PE entwickelt haben (Levine et al, N Engl J Med 350: 672, 2004)

Bei einer normalen Schwangerschaft steigt die **PlGF**-Konzentration im Blut ab der 12. SSW stetig an und erreicht ihr Maximum in der 29. - 32. SSW. Danach fällt der **PlGF**-Spiegel wieder ab. Die **sFlt-1**-Konzentration bleibt während einer normalen Schwangerschaft bis zur SSW 20-24 relativ stabil und steigt dann bis zur Geburt stetig an. Bei Frauen, die später eine PE entwickeln, sind die **PlGF**-Konzentrationen deutlich niedriger, während die **sFlt-1**-Konzentrationen im Vergleich zu einer normalen Schwangerschaft deutlich erhöht sind.

Jüngere Untersuchungsergebnisse zeigen auch, dass die Bestimmung der Serumkonzentrationen von **PlGF** und **PAPP-A** (Pregnancy associated plasma protein A) in Kombination mit der mütterlichen Anamnese, dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP), und dem Pulsatilitätsindex der A. uterina (UAPI) eine effektive Vorhersage des PE-Risikos bereits in Woche 11+2 bis 14+0 ermöglichen.

Neueste Präventionsstudien haben gezeigt, dass **Aspirin** in niedriger Dosierung (150 mg/Tag zur Schlafenszeit), begonnen vor der 16. SSW das Risiko für eine PE signifikant reduzieren kann. Mittels einer **Risikoevaluation im 1. Trimenon** können Schwangerschaften mit einem erhöhten Risiko frühzeitig erkannt und rechtzeitig präventive Maßnahmen eingeleitet werden. Würde man Aspirin allein aufgrund einer Risikoanamnese prophylaktisch verordnen, würden statistisch nur 51% der später Erkrankenden präventiv behandelt werden. Eine generelle Prophylaxe im Gesamtkollektiv der Schwangeren ist allerdings auch nicht indiziert. Daher ist die **Bestimmung von PlGF auch im Rahmen des Ersttrimester-Screenings (ETS)** bei allen Schwangeren sinnvoll.

Entsprechend der aktuellen S1-Leitlinie „Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie“ der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) ermöglicht die Bestimmung des **sFlt-1/PlGF-Quotienten** (insbesondere bei pathologischer Doppler-Sonografie der A. uterina im 2. Trimenon) eine weitere, zusätzliche Risikostratifizierung



für die Entwicklung einer PE sowie eine prognostische Abschätzung des klinischen Verlaufs, falls sich die Erkrankung manifestiert. **Eine Untersuchung des sFlt-1/PIGF-Quotienten wird ab der 20. SSW empfohlen.**

Befundinterpretation und Maßnahmen

- **Unauffällig:** *PE Ausschluss für mind. 1 Woche*
sFlt-1/PIGF-Quotient ≤ 38 ab 20. SSW
- **Grenzwertig:** *Risiko für die Entwicklung einer PE innerhalb der nächsten 4 Wochen*
sFlt-1/PIGF-Quotient $>38 <85$, gemessen <34 . SSW
sFlt-1/PIGF-Quotient $>38 <110$, gemessen ≥ 34 . SSW
Intensive Überwachung und erneute Messung in 1-2 Wochen. Entscheidung über Geburtseinleitung
- **Auffällig:** *Verdacht auf Manifestation einer PE*
sFlt-1/PIGF-Quotient >85 , gemessen <34 . SSW
sFlt-1/PIGF-Quotient >110 , gemessen ≥ 34 . SSW
Leitlinienkonforme Behandlung und Wiederholung der Messung nach 2-4 Tagen je nach klinischer Situation und Dynamik der Werte. Bei stabiler Wertelage Wiederholungsmessung nach 2 Wochen
- **Hoch auffällig:** *Entbindung innerhalb der nächsten 48 Stunden sehr wahrscheinlich notwendig*
sFlt-1/PIGF-Quotient >655 , gemessen <34 . SSW
sFlt-1/PIGF-Quotient >201 , gemessen ≥ 34 . SSW
Überwachung im angemessenen klinischen Umfeld und ggf. zeitnahe Lungenreifeinduktion

Abrechnung

PE-Diagnostik und Prognose

Bei **V.a. Vorliegen einer PE** kann die **diagnostische Bestimmung der sFlt-1- und PIGF-Serumkonzentrationen** auch im Rahmen der Regelversorgung der gesetzlichen Krankenversicherung über den Laborschein Muster 10 angefordert werden. Die Anforderung erfordert die **Begründung der medizinischen Notwendigkeit**.

sFlt-1 - GKV: EBM 32416 PKV: GOÄ 4069
PIGF - GKV: EBM 32416 PKV: GOÄ 4069

PE-Screening

Das ETS ist in Deutschland nur als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) verfügbar ($1,15 \times \text{GOÄ} = 34,97 \text{ € zzgl. } 18,49 \text{ € Risikoberechnung}$). Die zusätzliche Bestimmung der PIGF-Serumkonzentration wird mit **43,72 €** ($1,0 \times \text{GOÄ}$) abgerechnet.

Präanalytik

sFlt-1 und **PIGF** sind bei Raumtemperatur im Serum 3-4 Tage stabil, weshalb Serum ungekühlt verschickt werden kann. Die Blutprobe muss dazu in ein Serum-Gel-Röhrchen abgenommen und **vor Versand zentrifugiert** werden, um Serum und Blutkuchen zu trennen. Im nicht zentrifugierten Vollblut steigen beide Werte nach einem Tag an. **Aus EDTA- oder Heparinblut oder -plasma ist keine Analyse möglich.**

Blutproben für ein kombiniertes Ersttrimester/PE-Screening müssen nach Zentrifugation abgesert und ein-

gefroren werden, da das freie β -hCG instabil ist. Der Versand erfolgt in "Cold Packs" in denen der Analyt 24 Stunden stabil ist. **Bei Abholung durch unseren Fahrdienst kommen die Proben noch am gleichen Tag ins Labor, so dass auf diese Maßnahmen zur Sicherung der Probenstabilität verzichtet werden kann.**

Indikation

PE-Screening im 1. Trimenon:

Das Screening wird im Rahmen des klassischen ETS auf Trisomie durchgeführt. Es ermittelt das Risiko für eine später in der Schwangerschaft (>20 . SSW) auftretende PE und kann allen Schwangeren angeboten werden.

PE-Diagnostik und Prognose im 2./3. Trimenon:

- asymptomatische Frauen mit hohem Risiko für die Entwicklung einer PE
- neu aufgetretene Blutdruckerhöhung in der Schwangerschaft
- grenzwertige Proteinurie ohne entzündlichen Infekt

Anforderung

GKV Diagnostik: Labor-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: *V.a. PE, Begründung: z.B. neu aufgetretene Blutdruckerhöhung oder Proteinurie* (i.d. Regel ab der 20. SSW)

GKV IGeL: Anforderungsformular A2 oder F1/F2
PE-Screening

PKV: Anforderungsformular A2 oder F1/F2
V.a. PE oder PE-Screening

Methode

TRACE-Technologie (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission), B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS

Dauer der Untersuchung

PE-Screening im 1. Trimenon: 1-2 Tage ohne Risikokalkulation oder 2-3 Tage mit Risikokalkulation

PE-Diagnostik und Prognose im 2./3. Trimenon: 1-2 Tage

Material, Abholung, Versand

Fahrdienstabholung: 10 ml Serum-Gel-Röhrchen

Versand PE: 10 ml Serum-Gel-Röhrchen **zentrifugiert**
Versand von kombiniertem Screening (ET/PE): **5 ml Serum tiefgefroren**

Literatur

Rolnik et al, N Engl J Med. (2017) / Stephan et al, Ultrasound Obstet Gynecol, 45: 241 (2015) / van Helden et al, Clin Biochem, 48:1113 (2015) / Verlohren et al, Hypertension; 63: 346 (2014) / S1-Leitlinie: Hypertensive Schwangerschaftserkr.: Diagnostik und Therapie, AWMF-Register Nr. 015/018, (12/2013) / Verlohren et al, Am J Obstet Gynecol, 202: 161 (2010) / Bujold et al, J Obstet Gynecol, 116: 402 (2010) / De Vivo et al, Acta Obstet et Gynecol, 87: 837 (2008)