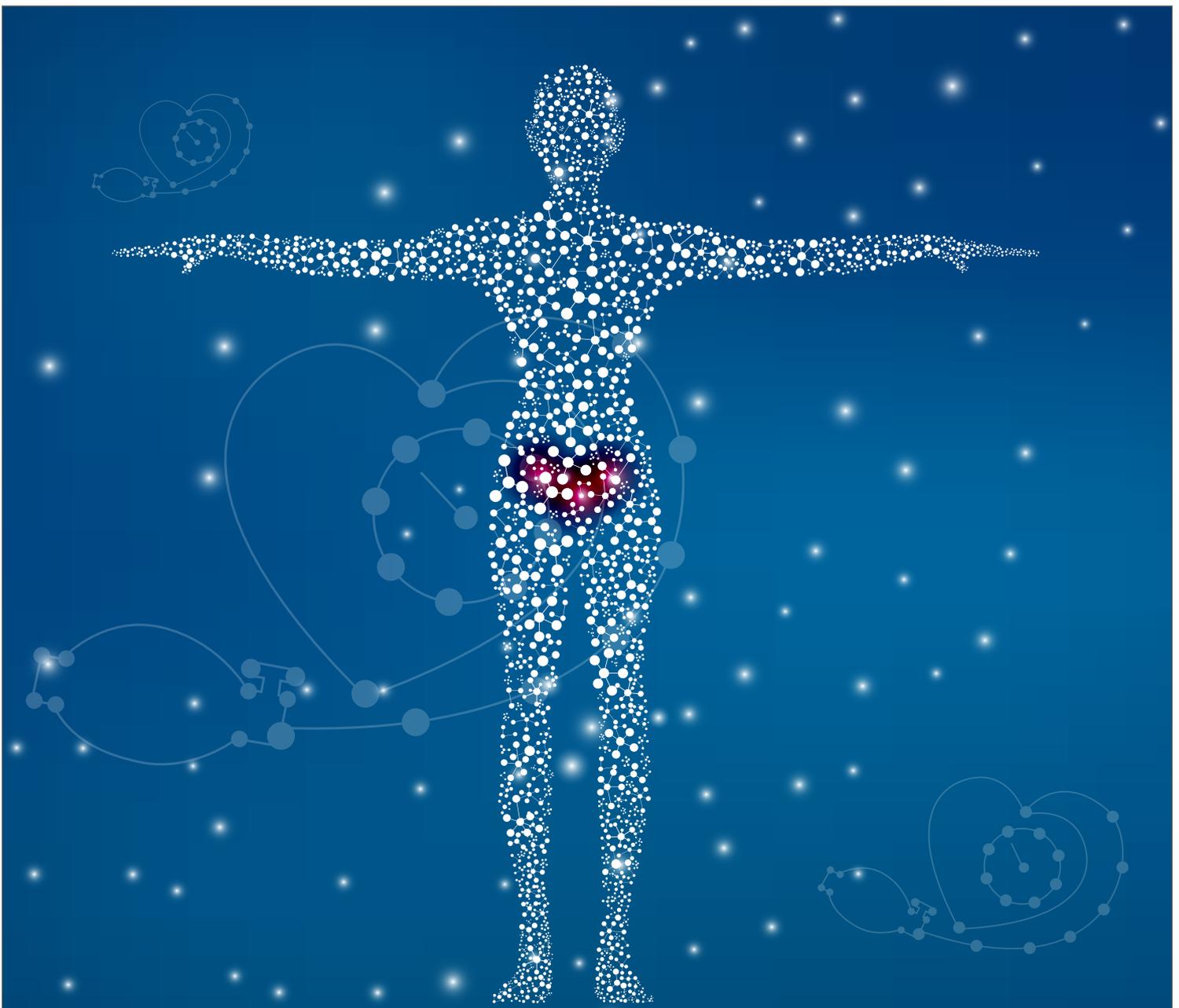




BIOSCIENTIA
MEDIZIN. LABOR. SERVICE.

PRÄEKLAMPSIE

SCREENING UND DIAGNOSTIK





NEUE DIAGNOSEMÖGLICHKEITEN ZUR FRÜHERKENNUNG

DARUM GEHT'S

- Bereits zwischen der 11.-14. Schwangerschaftswoche kann der Patientin ein Präeklampsie-Screening angeboten werden.
- Diese Risikoevaluation basiert auf den Parametern PAPP-A und PIFG.
- Ab der 20. Schwangerschaftswoche steht mit dem sFlt-1/PIGF-Quotienten ein Labortest zur Verfügung, der die Diagnose einer Präeklampsie 4 - 5 Wochen vor dem Auftreten von Symptomen ermöglicht.

KLINISCHE BEDEUTUNG

Bei der Präeklampsie (syn.: EPH-Gestose) handelt es sich um eine der häufigsten Schwangerschaftserkrankungen, die bei etwa 2-5 % der Mitteleuropäerinnen ab der 20. Schwangerschaftswoche auftritt. Definitionsgemäß wird bei erkrankten Frauen ein chronischer Hypertonus (> 140/90 mmHg) und eine Proteinurie (Proteinausscheidung > 300 mg pro 24 h) diagnostiziert.

Der Schweregrad der Erkrankung ist variabel. Häufig treten milde Verläufe auf, schwere Formen der Präeklampsie, der Eklampsie und des HELLP-Syndroms sind seltener, für Mutter und Kind jedoch lebensbedrohlich. Bei der Eklampsie treten neben der typischen Präeklampsie-Symptomatik insbesondere tonisch-klonische Krampfanfälle auf. Der Name des HELLP-Syndroms leitet sich aus seinen Symptomen ab: H (Hämolyse) EL (erhöhte Leberenzyme: GOT, GPT) und LP (erniedrigte Thrombozytenzahl < 100.000).

URSACHEN

Die Ursachen einer Präeklampsie konnten bisher nicht vollständig geklärt werden. Präeklampsien werden offenbar lange vor ihrem klinischen Auftreten durch Plazentastörungen angelegt. Dabei übernehmen pro-angiogene Faktoren wie das PIGF (placental growth factor) und anti-angiogene Faktoren wie das sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) regulatorische Schlüsselrollen [Maynard SE, et al. 2003; Chaiworapongsa T, et al. 2005].

Während der normalen Schwangerschaft bleibt die Konzentration des anti-angiogenetischen Faktors sFlt-1 im 1. und 2. Trimenon relativ konstant und steigt im 3. Trimenon an. Bei Frauen mit Präeklampsie werden bis zu 5 Wochen vor dem klinischen Auftreten einer Präeklampsie erhöhte sFlt-1-Werte gemessen [Levine RJ, et al. 2004].

Demgegenüber zeigt die Konzentration des pro-angiogenetischen Faktors PIGF bei normaler Schwangerschaft einen Anstieg im 1. und 2. Trimenon und fällt gegen Ende der Schwangerschaft ab. Bei Frauen mit Präeklampsie finden sich über den gesamten Zeitraum erniedrigte PIGF-Konzentrationen [Levine RJ, et al. 2004].

Schon früh in der Schwangerschaft kommt es zu einer Verdrängung des Endothels mütterlicher Spiralarterien durch invadierende Zytotrophoblast-Zellen (Trophoblasteninvasion).

Die resultierende Dilatation und Lumenöffnung der Spiralarterien im Zugang zu den intervillösen Räumen der Placenta ermöglicht deren ausreichende Perfusion mit sauerstoffreichem mütterlichem Blut.

Hingegen führt eine unzureichende Modifikation der Spiralarterien nach gängiger Theorie zu persistierender Kontraktilität und Enge der Spiralarterien, folglich zu einer verminderten Perfusion und Hypoxie bei erhöhtem Sauerstoffbedarf durch die wachsende fetoplacentare Einheit.

SCREENING

Seit kurzem ist eine Screening-Untersuchung auf Präeklampsie für Patientinnen zwischen der 11.-14. Schwangerschaftswoche möglich.

Der Test kann im Rahmen des Ersttrimester-Screenings durchgeführt werden, da auch der PAPP-A-Wert dafür benötigt wird.

Die Untersuchung besteht aus:

- Blutdruckmessung an beiden Armen
- Bestimmung der Parameter PAPP-A und PIGF
- Sonografischer Doppler der maternalen Gefäße

Frauen mit einem erhöhten Präeklampsie-Risiko weisen schon im ersten Trimenon auffallend niedrige PAPP-A- und PIGF-Werte auf.

Die Internetseite der FMF London (<https://fetal-medicine.org/research/assess/preeclampsia>) bietet zur Risikoberechnung ein frei zugängliches Programm an.

Bei einer Falsch-Positiv-Rate von 10 % können 89 % der Early-Onset-Präeklampsien und 47 % der Late-Onset-Präeklampsien entdeckt werden [Wright D, et al. 2015; O’Gorman N, et al. 2016].

Diese Risikoevaluation bereits im 1. Trimenon ermöglicht es, Schwangerschaften mit einem erhöhten Präeklampsie-Risiko frühzeitig zu erkennen und rechtzeitig präventive Maßnahmen einzuleiten.

Nach der S1-Leitlinie „Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen“ besteht die einzige effektive Prävention der Präeklampsie in einer ab der Frühschwangerschaft – bis spätestens 16. Schwangerschaftswoche – beginnenden oralen Einnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (75-150 mg/Tag).

Dieses Vorgehen wird international praktisch von allen Fachgesellschaften empfohlen. In einer randomisierten Studie (Nicolaidis et al. 2017) konnte die Zahl der Erkrankungen um zwei Drittel gesenkt werden.

Das Testergebnis des Präeklampsie-Screenings gibt eine wichtige Entscheidungshilfe, ob eine präventive, niedrig dosierte Medikation zur Prophylaxe der Präeklampsie in Erwägung gezogen werden sollte.

DIAGNOSTIK

Zur rechtzeitigen Intervention werden seit Jahren diverse diagnostische Ansätze entwickelt, um präsymptomatische Hinweise auf eine drohende Präeklampsie zu erhalten.

Neben dem sonographischen Verfahren (Doppler-Ultraschall der uterinen Arterien) steht seit Juni 2009 zusätzlich ein Labortest zur Verfügung, der die Diagnose einer Präeklampsie 4-5 Wochen vor Auftreten der klinischen Anzeichen anhand der Blutwerte sFlt-1 und PIGF ermöglicht [Verloren S et al.,2010].

Für eine störungsfreie Gefäßdifferenzierung innerhalb der wachsenden fetoplacentaren Einheit ist ein ausgewogenes Verhältnis zwischen den Faktoren PIGF und s-Flt1 erforderlich.

TAB. 1 // CUTOFF FÜR DEN sFlt-1/PIGF-QUOTIENTEN

CUTOFF sFlt-1/PIGF	EARLY-ONSET-PRÄEKLAMPSIE SSW 20-33 + 6	LATE-ONSET-PRÄEKLAMPSIE SSW > 34
PRÄEKLAMPSIE	<ul style="list-style-type: none"> • > 85 • Spezifität: 99,5 % • Sensitivität: 88,0 % • Die Schwangere hat höchstwahrscheinlich eine Präeklampsie 	<ul style="list-style-type: none"> • > 110 • Spezifität: 95,5 % • Sensitivität: 58,2 % • Die Schwangere hat höchstwahrscheinlich eine Präeklampsie
VORHERSAGE PRÄEKLAMPSIE	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 38-85 • Hohes Risiko für die Schwangere in den nächsten 4 Wochen eine Präeklampsie zu entwickeln (PPV 38,6 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 38-110 • Hohes Risiko für die Schwangere in den nächsten 4 Wochen eine Präeklampsie zu entwickeln (PPV 38,6 %)
AUSSCHLUSS PRÄEKLAMPSIE	<ul style="list-style-type: none"> • < 38 • Mit großer Wahrscheinlichkeit entwickelt die Schwangere in der nächsten Woche keine Präeklampsie (NPV 99,3 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • < 38 • Mit großer Wahrscheinlichkeit entwickelt die Schwangere in der nächsten Woche keine Präeklampsie (NPV 99,3 %)

modifiziert nach Verloren S et al. 2014 und Zeisler H et al. 2016.

Nach den beiden deutschen Protagonisten auf diesem Gebiet der Gestoseforschung, Prof. Stepan von der UFK Leipzig und Dr. Verlohren von der Charité Berlin, wird ein solches Verhältnis als Quotient aus den Konzentrationen von sFlt-1 und PIGF definiert. Eine Abweichung dieses Verhältnisses hin zu höheren Quotientenwerten muss ab einem bestimmten Grenzwert als Hinweis auf eine Placentainsuffizienz gewertet werden, die sich in Form einer bevorstehenden Präeklampsie, eines HELLP-Syndroms oder auch einer intrauterinen Wachstumsrestriktion äußern kann.

Als Grenzwert für die Detektion einer Präeklampsie wurde zunächst ein Quotient von 85 vorgeschlagen, bei dem in der Eingangsstudie von Stepan und Verlohren (2010) eine Sensitivität von 87 % für Early-Onset-Präeklampsien und eine Falsch-Positiv-Rate von 3 % resultierte. Spätere Studien dieser Wissenschaftler kamen zu höheren Entdeckungszahlen, wenn der Grenzwert bis zur 34. SSW bei 85 belassen, danach aber auf 110 erhöht wurde.

Bezüglich der Aussagekraft und Sensitivität dieses Verfahrens ist es wichtig, die zeitliche Distanz zwischen der Untersuchung der Angiogenesewerte und dem Auftreten (Onset) einer Präeklampsie zu beachten. Eine große Studie aus der Arbeitsgruppe von Prof. Nicolaides am King's College London belegt dies eindrucksvoll.

Bei einer festen 5%igen Falsch-Positiv-Rate wurden dort 100 %, 76 % und 62 % der betroffenen Fälle detektiert, wenn die sFlt-1/PIGF-Untersuchungen jeweils 4, 6 und 8 Wochen vor dem Krankheitsbeginn durchgeführt wurden.

Diese Erkenntnisse haben zur Konsequenz, bei der Beurteilung der diagnostischen Ergebnisse einen zeitlichen Faktor zu berücksichtigen.

So konnte die 2016 publizierte PROGNOSIS-Studie zeigen, dass eine Präeklampsie mit 99,3 %iger Sicherheit auszuschließen ist, wenn man den Vorhersagezeitraum auf eine Woche begrenzt (siehe TAB. 1).

Auch bei den in unserem Labor oft durchgeführten Verlaufskontrollen zeigt sich der diagnostische Wert dieser Methode meist erst durch die Veränderung des Quotienten im zeitlichen Verlauf. Abbildung 1 verdeutlicht diese Aussage an zwei typischen Quotientenverläufen bei zwei unserer Patientinnen mit und ohne Präeklampsie.

ZIELGRUPPE

Eine Untersuchung des sFlt-1/PIGF-Quotienten wird ab der 20. Schwangerschaftswoche empfohlen. Dieses diagnostische Angebot richtet sich an schwangere Frauen, für die bereits ein erhöhtes Präeklampsie-Risiko besteht (positives Screening, potenzielle Warnzeichen, Risikofaktoren).

Der von uns ermittelte sFlt-1/PIGF-Quotient wird Befürchtungen vor einer drohenden Präeklampsie in den meisten Fällen entkräften und somit vielen schwangeren Frauen eine berechtigte Beruhigung für die weitere Schwangerschaft verschaffen können.

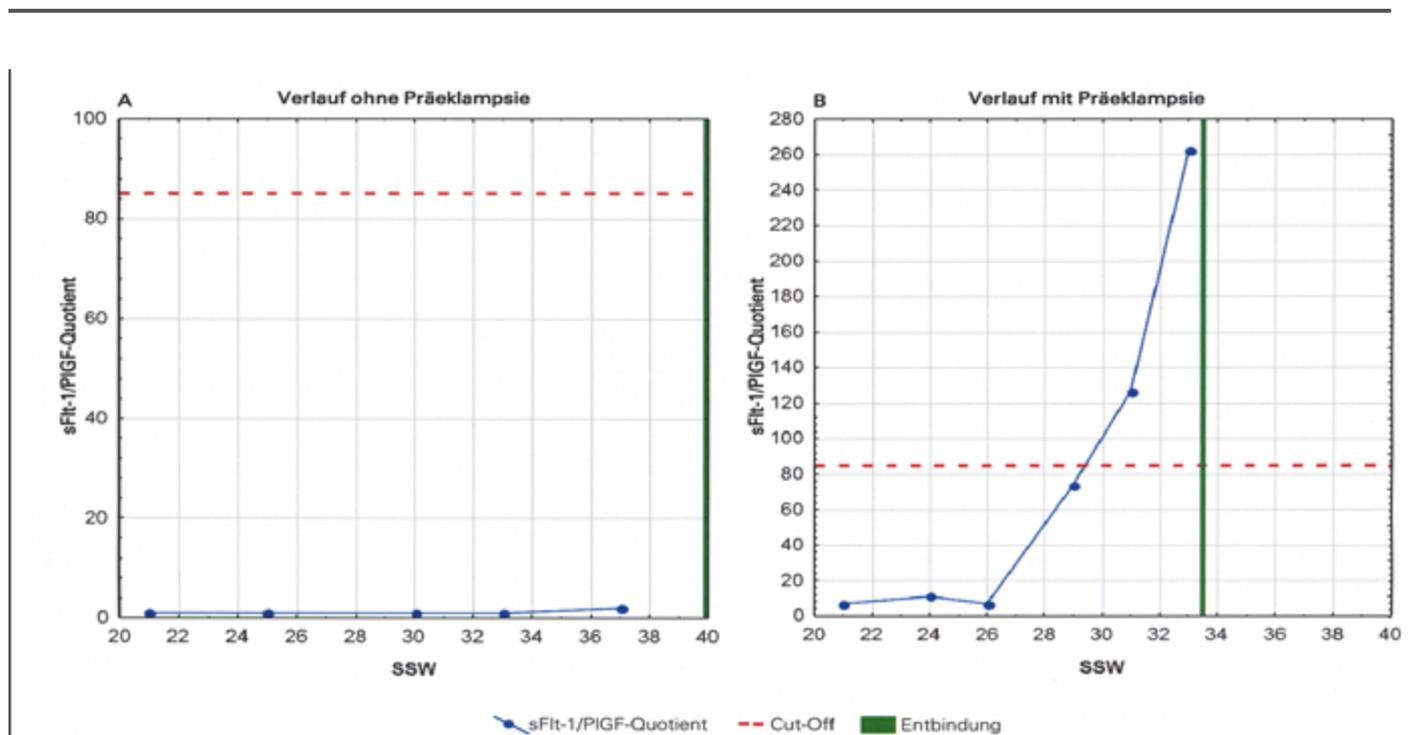


ABB. 1 (A) Verlauf des sFlt-1/PIGF-Quotienten bei einer gesunden Schwangeren.
(B) Verlauf der sFlt-1/PIGF-Quotienten bei einer Schwangeren, die eine Präeklampsie entwickelt.

In Fällen mit bevorstehender Präeklampsie wird der Quotient mit hoher Sensitivität rechtzeitig auf ihr Eintreten hinweisen und betroffene Frauen einer adäquaten Behandlung zuführen können.

Als Risikofaktoren für eine Präeklampsie gelten:

- vorangegangene Schwangerschaft mit Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP
- Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP in der Familie
- Chronische Vorerkrankungen wie Hypertonie, Diabetes, Nierenleiden, Thrombophilie oder Autoimmunerkrankungen
- Mehrlingsschwangerschaft
- Patientinnen afrikanischer bzw. afroamerikanischer Herkunft
- Junge Erstgebärende
- Schwangere über 40 Jahre
- Übergewicht (BMI über 35)
- Chronischer oder schwangerschaftsinduzierter Hypertonus >140/90 mmHg
- Proteinurie
- Niedriges PAPP-A beim Ersttrimester- oder beim integrierten Screening
- Erhöhtes Risiko nach Präeklampsie-Screening

PRÄANALYTIK

Ursprünglich wurde von einer Thermolabilität sowohl des sFlt-1 als auch des PlGF berichtet. Diese konnte in verschiedenen internen Studien des Herstellers jedoch nicht bestätigt werden. Daher gehen wir von einer Thermostabilität beider Faktoren aus.

Die Proben sollten trotzdem über unseren Kurierdienst an Bioscientia geschickt werden. Bei Fragen setzen Sie sich bitte mit uns in Verbindung (06132-781-411).

Das Probenvolumen sollte bei ca. 1 ml Serum (minimal 500 µl) oder 3-5 ml Vollblut liegen.

GEBÜHREZZIFFERN

Das Präeklampsie-Screening ist keine Leistung der gesetzlichen Krankenkasse und muss daher als IGeL-Leistung (individuelle Gesundheitsleistung) von der Patientin selbst getragen werden.

Die Präeklampsie-Diagnostik kann für GKV- und Privatversicherte als kurative Leistung abgerechnet werden.

- PlGF (Placental Growth Factor) EBM 32416/ GOÄ 4069 (2/3)
- sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase) EBM 32416/ GOÄ 4069 (2/3)

Die sFlt-1/PlGF-Ratio ist als rechnerisch ermittelte Größe aus anderen Messwerten nicht zusätzlich berechnungsfähig.

QUELLENANGABEN / LITERATUR

1. Chaiworapongsa T, et al., Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005; 17: 3-18.
2. Maynard SE, et al., Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003; 111: 649-658.
3. Levine RJ et al., Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004; 350: 672-683.
4. Nicolaides KH et al., Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377:613-622
5. 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.
6. 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: 62.e1-10.
7. Verlohren S et al., An automated method for determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202: 161-171.
8. Verlohren S et al., New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension.* 2014; 63: 346-352.
9. Zeisler H et al., Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016; 374: 13-22.
10. Lai J, et al., Competing Risks Model in Screening for Preeclampsia by Serum Placental Growth Factor and Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 at 30–33 Weeks’ Gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2014; 35(4): 240-8.



LABOR | NETZWERK

Akkreditierte Diagnostik aus den Bereichen Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Humangenetik steht Ihnen an 19 Standorten ebenso zur Verfügung wie unser umfangreiches Servicepaket.

REGIONALLABORE

BERLIN

Lützowstraße 89/ 90
10785 Berlin
T +49 30 48526100
F +49 30 48526275

FREIBURG

Berliner Allee 2
79110 Freiburg
T +49 761 4000650
F +49 761 40006510

GIESSEN

Rudolf-Diesel-Straße 4
35394 Gießen
T +49 641 300210
F +49 641 30021100

INGELHEIM

Konrad-Adenauer-Straße 17
55218 Ingelheim
T +49 6132 7810
F +49 6132 781214

JENA

Orlaweg 2
07743 Jena
T +49 3641 40130
F +49 3641 401338

KARLSFELD

Liebigstraße 14
85757 Karlsfeld
T +49 8131 5940
F +49 8131 594109

KARLSRUHE

Am Rüppurrer Schloß 1
76199 Karlsruhe
T +49 721 6277500
F +49 721 6277900

MAINZ

Wallstraße 3-5
55122 Mainz
T +49 6131 576080
F +49 6131 5760844

MOERS

Zum Schürmannsgraben 30
47441 Moers
T +49 2841 1060
F +49 2841 10618

SAARBRÜCKEN

Winterberg 1
66119 Saarbrücken
T +49 681 88379133
F +49 681 88379142

ST. INGBERT

Otto-Kaiser-Straße 8a
66386 St. Ingbert
T +49 6894 9550100
F +49 6894 9550109

WEHNRATH

Albert-Einstein-Straße 13
51580 Wehnrath
T +49 2265 9929-0
F +49 2265 9929-99