

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.

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

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 Laborbestimmung von PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) und PlGF unter Einbeziehung mütterlicher Charakteristika und biophysikalischer Faktoren in SSW 12–14 errechnet werden. Bei festgestelltem erhöhtem Risiko wird die Einnahme von 150 mg Acetylsalicylsäure (ASS) täglich ab dem Zeitpunkt der Risikofeststellung im 1. Trimenon bis zur 36. SSW empfohlen, um das Risiko einer Präeklampsie zu reduzieren. Laut ASPRE-Studie kann das Risiko um über 90 % gesenkt werden, wenn die ASS-Therapie konsequent durchgeführt wird.¹²

Diagnostik im 2. und 3. Trimenon

Die Bestimmung der zwei Präeklampsie marker sFlt-1 und PlGF aus dem mütterlichen Serum mit nachfolgender Berechnung des Quotienten aus beiden Werten erlaubt mit hoher Zuverlässigkeit ab der 21. SSW die Differenzierung einer Präeklampsie von einer normal verlaufenden Schwangerschaft bei Risikopatientinnen und Patientinnen mit Verdacht auf Präeklampsie.

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

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 Patientinnenbetreuung möglich.

Risikofaktoren für eine Präeklampsie¹

- Vorangegangene Schwangerschaft mit Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP
- Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP in der Familie
- Chronische Vorerkrankungen:
 - Art. Hypertonie
 - Diabetes mellitus
 - Nierenleiden
 - Hyperandrogenämie
 - Thrombophilie
 - Antiphospholipid-Syndrom
 - Autoimmunerkrankungen
- Mehrlingsschwangerschaft
- Ethnizität (afrikanisch bzw. afroamerikanisch)
- Erstgebärende
- Schwangere über 35 Jahre
- Übergewicht (BMI über 35)
- Proteinurie
- Niedriger PAPP-A-Wert
- Eizellspende

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 von 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 vorhergesagt werden (siehe Tabelle).^{1,4} Der negative Vorhersagewert zum Ausschluss einer Early-onset-Präeklampsie oder für die Entwicklung einer intrauterinen Wachstumsretardierung beträgt über 97%.⁵ Die Risikoberechnung erfolgt bei Übermittlung der folgenden Patientinnendaten im Labor:

- Fetale Scheitel-Steiß-Länge (SSL)
- Mütterliches Gewicht
- Körpergröße

- Ethnizität
- Raucherstatus
- Aktueller Blutdruck (rechter und linker Arm)
- Aa.-uterinae-Doppler und -Pulsatilitätsindex
- Parität
- Einlings-/Zwillingschwangerschaft
- IVF/ICSI-Schwangerschaft
- Ovarielle Stimulation
- Diabetes mellitus (Typ 1 / Typ 2)
- Bekannter chronischer arterieller Hypertonus
- Antiphospholipidsyndrom
- Systemischer Lupus erythematodes

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

Detektionsrate beim Screening auf Präeklampsie im 1. Trimenon (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 %
PlGF	73 %	66 %	47 %
MAP, PI-AUT	80 %	70 %	52 %
PAPP-A, PlGF	77 %	67 %	48 %
PI-AUT, MAP, PAPP-A	77 %	67 %	48 %
PI-AUT, MAP, PlGF	89 %	77 %	54 %
PI-AUT, MAP, PAPP-A, PlGF	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 (PlGF)¹

Diagnostik im 2. und 3. Trimenon

Die Bestimmung des sFlt-1/PlGF-Quotienten 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 SSW20+0 bis 33+6 bzw. über 110 in der späten Gestationsphase (SSW 34+0 bis Niederkunft) besteht ein hohes Risiko, in den nächsten vier Wochen eine Präeklampsie 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 Prä-

eclampsie herangezogen werden. Bei einem Quotienten < 38 entwickeln die Frauen mit hoher Wahrscheinlichkeit innerhalb vier Wochen keine Präeklampsie (Ausschlussdiagnose mit 94,3 % Wahrscheinlichkeit). Dies hat zur Folge, dass im Zeitraum von vier Wochen keine Wiederholungsmessungen erforderlich sind, sofern kein neuer Verdacht besteht. Dies bedeutet eine Beruhigung für die Patientin und die Vermeidung eines unnötigen Klinikaufenthaltes.

Bei einem Quotienten ≥ 38 besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie und damit zusammenhängender Komplikationen innerhalb von vier Wochen. Eine intensivierete 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 für eine Early-onset-Präeklampsie (vor SSW 34 + 0) 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
- Grenzwertiger sFlt-1/PIGF-Quotient $\geq 38-85$ in der SSW 20 + 0 bis 33 + 6 bzw. $\geq 38-110$ 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 drohende oder 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) einer 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. Mit der Einnahme sollte vor der 16. SSW begonnen werden. Sie sollte bis zur 36. SSW durchgeführt werden, falls keine vorzeitige Entbindung erfolgt. 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 eingesendet 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 Patientinnen unter Therapie mit hohen Biotindosen (> 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 Präeklampsiekriterien muss erfüllt sein:
 - Neu auftretender oder bestehender Hypertonus
 - Präeklampsie-assoziiertes organisches oder labor-diagnostisches Untersuchungsbefund, der keiner anderen Ursache zugeordnet werden kann
 - Fetale Wachstumsstörung
 - Auffälliger dopplersonografischer 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 frühen Präeklampsiescreening im 1. Trimenon 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	CLIA oder Kryptor				
	EBM		GOÄ	1-fach	1,15-fach
PIGF	32362	€ 19,40	4069	€ 43,72	€ 50,28
PAPP-A			4044	€ 20,40	€ 23,46
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.
- Verlohren 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 *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Mar; 53 (3): 367-375.
- Zeisler H, Llurba 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_eklampsie_HE4_final.pdf
- Stepan H, Herraiz J, 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.
- Poon LC, Wright D, Rolnik DL et al.: Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217 (5): 585.e1-585.e5.

Stand: März 2025

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Müller Mustermann
Spezifikation
Spezifikation
E-Mail: mueller.mustermann@muster.de
Telefon: 123 456789