

Prof. Luigi Raio
Dr. Beatrice Mosimann
PD Marc Baumann
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital Bern

Die Präeklampsie: Neue Screeningmodalitäten, neue differentialdiagnostische Möglichkeiten

Die ersten Berichte über Konvulsionen im Zusammenhang mit Schwangerschaft stammen aus dem alten Griechenland und zwar aus der Zeit von Hippokrates. 400 v. Chr. hatte man bereits erkannt, dass die Symptomtrias Kopfschmerzen, Schwerfälligkeit und Krämpfe ein ominöses Zeichen waren. Dieser Zustand wurde erstmals 1619 als „Eklampsie“ (altgriechisch ἐκλάμπειν *eklampein*, deutsch, hervorleuchten‘, ‚hervorstahlen‘, hier im Sinne von ‚plötzlich auftreten‘) bezeichnet.

Es war der französische Arzt Francois Mauriceau (1637–1709) welchem attestiert wird die Eklampsie systematisch beschrieben zu haben. Ihm war auch aufgefallen, dass Primigravidae häufiger betroffen waren als Mehrparae. Er erklärte sich das Zustandsbild als eine Störung des Lochialflusses oder bedingt durch einen intrauterinen Fruchttod. Demanet beschrieb 1797 die Assoziation zwischen Oedemen und Eklampsie, während John Lever 1843 vermehrt Albumin im Urin von eklamptischen Frauen entdeckte. Robert Johns stellte 1843 die Verbindung zwischen Prodromalsymptomen in der Spätschwangerschaft und dem späteren tonisch-klonischen Zustandsbild her und definierte somit faktisch einen „prä-eklamptischen Zustand“. Zu diesen Symptomen gehörten Kopfschmerzen, Visusstörungen, Bauchschmerzen sowie Oedem an Händen, Armen, Hals und im Gesicht. Zur gleichen Zeit entwickelte der Italiener Scipione Riva-Rocci erstmals ein nichtinvasives Blutdruckmessgerät bestehend aus Oberarmmanschette und Quecksilbermanometer. Vaquez und Nobecourt konnten damit 1897 zeigen, dass der Blutdruck bei diesen Frauen erhöht war. Fortan waren die Kliniker gewarnt, dass bei schwangeren Frauen mit Oedemen, Proteinurie, Kopfschmerzen und einem erhöhten Blutdruck in der Spätschwangerschaft das Risiko von Konvulsionen bzw. einer Eklampsie erhöht ist. Das Konzept des Screenings nach dieser gefährlichen, schwangerschaftsassozierten Erkrankung war geboren und tatsächlich wurde ein solches Screening

erstmal 1929 in England eingeführt und stellt noch heute die Basis der Schwangerenvorsorge dar mit dem Ziel, die maternale und kindliche Mortalität zu senken. Tatsächlich ist es so, dass die hypertensiven Schwangerschaftskomplikationen, v.a. Präeklampsie/Eklampsie neben Blutungen und Infektionen weltweit weiterhin zu den wichtigsten Ursachen für die mütterliche Mortalität gezählt werden. Daneben wissen wir heute, dass Frauen nach Präeklampsie (PE) später im Leben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen. Ähnliches wird auch für dessen Kinder berichtet insbesondere wenn sie untergewichtig geboren worden sind. In der Schweiz wurde in einer kürzlich erschienenen Untersuchung eine Präeklampsie-Inzidenz von 2.31 % (95 % CI 1.62%–3.28%) gefunden. Auf nationaler Ebene würde dies bedeuten, dass jährlich 1911 (range 1340–2713) PE-Fälle zu erwarten sind.

Während die Entbindung bis heute die einzige Therapieoption bleibt, ist seit langem bekannt, dass niedrig dosiertes Aspirin (ASS 100 mg) bei Frauen mit erhöhtem Risiko eine präventive Wirkung hat. Bujold et al. konnten in grossen Metaanalysen nachweisen, dass ASS, begonnen vor 16 Wochen, das Risiko einer frühen PE (vor 34 SSW) um über 90 % und das einer PE vor 37 SSW um 50 % zu senken vermag. Es ist entsprechend wichtig, nach Risikoschwangerschaften früh zu screenen um eine gezielte und rechtzeitige Prävention mit ASS einzuleiten.

Bisher erfolgte das PE-Screening vor allem durch das Erfassen anamnestischer Risiken: chronische Hypertonie, Typ I Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematoses (SLE), chronische Nierenerkrankung oder PE in einer vorangehenden Schwangerschaft sind dabei die stärksten Risikofaktoren. Weiter beeinflussen maternales Alter, BMI, Parität, Konzeptionsmodus, Mehrlinge und Familienanamnese das PE-Risiko. Diese Form des Screenings wird heute auch von Gesellschaften wie dem American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) und National Institute of Clinical Excellence (NICE) empfohlen;

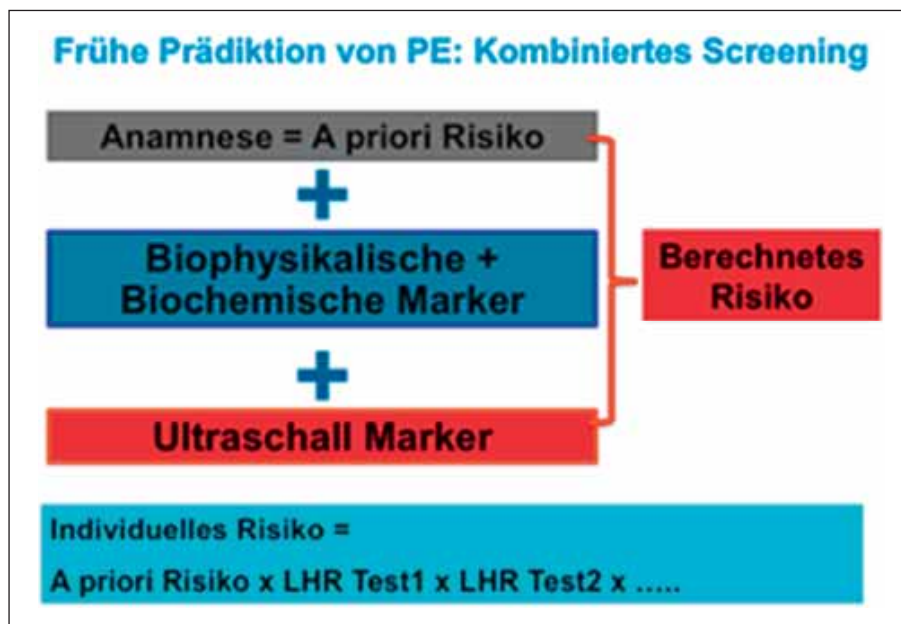


Abb. 1. Basis der Berechnung des individuellen PE-Risikos.

allerdings werden damit nur die Hälfte aller Risikoschwangerschaften erfasst.

Bis heute wurden weitere biochemisch, biophysikalische und Ultraschallmarker identifiziert, die sich als Screeningparameter im ersten Trimenon eignen. Als am Nützlichsten haben sich bisher der arterielle Mitteldruck (MAP), der durchschnittliche Pulsatility Index der Aa. uterinae (UtA PI), sowie biochemische und angiogenetische Marker wie PAPP-A und PlGF erwiesen. Auf der Basis dieser Erkenntnisse und in Analogie zum Ersttrimester-Aneuploidie-Screening wurden diese Parameter kombiniert und ein Screeningalgorithmus für die Detektion von Frauen mit erhöhtem PE-Risiko entwickelt. Dabei wird das Hintergrund-Risiko (maternales Alter im Falle von Trisomien, anamnestisches Risiko im Falle von PE) multipliziert mit Wahrscheinlichkeiten (likelyhood ratios, LR) von weiteren Screening-Parametern (Abb. 1).

Risiko-Reduktion durch PE-Screening

Schliesslich sollte mit Hilfe eines Screeningtests das Outcome verbessert werden, also die Prävalenz der Krankheit reduziert werden. Um diese Frage zu beantworten, wurde der ASPRE trial (Aspirin for evidence-based PReeclampsia prevention), eine randomisierte doppelblinde internationale Multicenterstudie lanciert. Diese Studie ist abgeschlossen und die Resultate werden in Kürze publiziert; von Kongressbeiträgen ist bereits bekannt, dass mit vielversprechenden Resultaten zu rechnen ist.

Bereits vorliegend sind die Resultate einer zweiteiligen australischen Studie, in welcher der FMF Screeningalgorithmus zuerst an 3066 Schwangeren getestet wurde und im Anschluss bei weiteren 2716 angewandt und im Falle eines erhöhten Risikos ASS verordnet wurde. In dieser Studie wurde die Inzidenz der frühen PE von 0.4% auf 0.04% reduziert. Bei der vorliegenden Datenlage kann man heute davon ausgehen, dass mit Hilfe des kombinier-

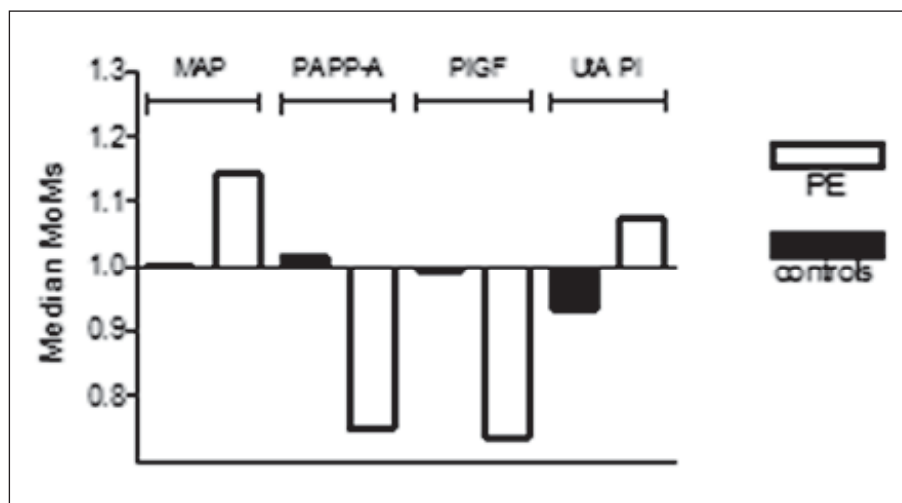


Abb. 2. Mediane MoMs (schwarze Balken) und Frauen welche eine frühe PE entwickelt haben (weisse Balken).

ten PE-Screening zumindest die Prävalenz der frühen PE reduzierbar wird.

Präeklampsiescreening am Frauenspital Bern

Wir haben das PE-Screening zwischen 12–14 Wochen mit dem Algorithmus der FMF London vor über 3 Jahren eingeführt. PAPP-A und PIGF werden im Labor Risch auf Kryptor von Brahms bestimmt. Der MAP wird mit UEBE Visomat comfort gemessen (validiert von der schweizerischen Hypertoniegesellschaft). Die FMF London bietet eine Zertifizierung für die Messung der PIs in den Aa. uterinae an. Um ein PE-Screening durchführen zu können, wird in unserem Team diese Zertifizierung vorausgesetzt, trotzdem zeigen unsere Daten, dass dieser Parameter wahrscheinlich der Fehler-anfälligste ist (Abb. 2). Unsere bisherigen Erfahrungen zeigen jedenfalls, dass sich die Parameter so verhalten, wie auch erwartet wird. Bei Frauen welche eine PE entwickeln, waren PAPP-A und PIGF tiefer, die UtA PI und der MAP höher als bei den Kontrollen. Insgesamt entspricht die Performance des Screeningalgorithmus in unserer Bevöl-

kerung derjenigen der publizierten Studien. Wir behandeln Frauen mit einem erhöhten Risiko mit LDA und haben eine tiefer als erwartete Inzidenz von PE im Screeningkollektiv (Publikation under review).

Diagnostik und Prädiktion der Präeklampsie im 2. und 3. Trimester

Die neuen biochemischen Marker PIGF und soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) helfen nicht nur im 1., sondern auch im 2. und 3. Schwangerschaftstrimester zur Beurteilung einer bestehenden und „imminenten“ PE. Weil PIGF in angiogenen Prozessen der Plazenta involviert ist, kann eine tiefe PIGF-Serumkonzentration Hinweise bezüglich einer Plazentainsuffizienz liefern. Normalerweise steigt die PIGF-Serumkonzentration im Verlauf der Schwangerschaft an und erreicht ihren Höhepunkt zwischen 26 und 30 Schwangerschaftswochen. Ein fehlender oder inadäquater Anstieg weist auf eine placentare Dysfunktion hin. Zusätzlich kann sFlt-1 verwendet werden, welches PIGF bindet und dadurch dessen Interaktion mit dem Endothel-gebundenen Rezeptor ver-

hindert, was wiederum zu einer endothelialen Dysfunktion führt.

Für die Bestimmung der Serumkonzentrationen dieser angiogenen Marker stehen vier Tests zu Verfügung: Der Triage PIGF Test (Alere International); the Elecsys immunoassay, sFlt-1/PIGF Ratio (Roche Diagnostics); der DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 Test, (Perkin Elmer) und der BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor Präeklampsie Ratio (Thermo Fisher Scientific). Für den DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 Test gibt es keine validierten Grenzwerte. Des Weiteren wurde dieser Test sowie die BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE Ratio in einer Population von Schwangeren mit Vd. a. Präeklampsie zwischen 20 und 36 6/7 Schwangerschaften bislang nicht evaluiert. Deshalb sind diese beiden Tests dem Triage PIGF Test (Alere International) und der Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio (Roche Diagnostics) bezüglich diagnostischer und prädiktiver Aussagekraft unterlegen. Für den Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF Ratio wurden folgende *diagnostische* Grenzwerte für die Präsenz einer Präeklampsie (rule-in), bzw. Ausschluss (rule-out) vorgeschlagen: 20 bis 33 6/7 Schwangerschaftswochen: rule-out <33; rule-in: >85; 34 Schwangerschaftswochen bis Geburt: rule-out <33; rule-in: >110).

Unsere Gruppe forscht seit über einer Dekade auf dem Gebiet der Präeklampsieprädiktion. Wir haben die angiogenen Marker sFlt-1 und PIGF auf deren Potential zur Vorhersage während des 1., des 2. und des 3. Trimenons untersucht und zeigen können, dass sFlt-1-Serumkonzentrationen bereits im 1. Trimester bei Frauen, welche eine sogenannte „late-onset“ Präeklampsie (d.h. nach 34 Schwangerschaftswochen) entwickeln, höher ist als bei Schwangeren mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf. In einer weiteren Studie haben wir bei 196 Schwangerschaften, welche sich in der Universitäts-Frauenklinik Inselspital Bern mit Verdacht auf Präeklampsie vorstellten zwischen 21 und 41 Schwangerschaftswochen, sFlt-1-



sFlt-1
PIGF
PAPP-A

Vollständiges Präeklampsie-Portfolio

Zuverlässige Risikoanalyse im 1. Trimenon
und verbesserte Diagnostik und Kurzzeit-
prädiktion > 20 SSW



B·R·A·H·M·S Biomarker PAPP-A, PIGF und sFlt-1

► Hochpräzise Bestimmung von Biomarkern



B·R·A·H·M·S Fast Screen pre I plus

► Leistungsstarke Software für die Risikoanalyse



B·R·A·H·M·S KRYPTOR Analysesysteme

► Schnelle, präzise und einfache Messungen

Ihr ZUGANG zu unserem
interaktiven E-Detail

Erhalten Sie mehr Informationen über das
Präeklampsie-Management während der
gesamten Schwangerschaft:



prenatal.world-of-biomarkers.com

Ihr Passwort: **plgf03**



und PIGF-Serumkonzentrationen mittels Elecsys immunoassay (Roche Diagnostics) gemessen. Bei Schwangeren, welche später eine Präeklampsie entwickelten zeigten sich höhere sFlt-1/PIGF-Quotienten als bei Schwangeren, welche nicht das Vollbild der Präeklampsie entwickelten. Die sFlt-1/PIGF-Quotienten waren bei Schwangeren, welche >48 Stunden nach der Bestimmung geboren haben, tiefer im Vergleich mit Schwangeren, welche innert 48 Stunden nach der Ratio-Messung geboren haben. Dies ermöglicht eine bessere Stratifizierung und Identifizierung von Schwangerschaften, welche eher von einer fetalen Lungenreifungsinduktion profitieren könnten von solchen wo man noch warten könnte.

Das heterogene bzw. multisystemische klinische Bild einer Präeklampsie erschwert eine sichere Differenzierung gegenüber anderer Pathologien welche nicht mit der gleichen Aggressivität oder eben anders angegangen werden müssen. Dazu gehören z.B. rheumatologische Grunderkrankungen wie ein systemischer Lupus, eine vorbestehende renale oder kardiovaskuläre Pathologie u.a.m. welche richtigerweise auch als „Imitatoren“ einer PE bezeichnet werden. Hier verstehen ob die Grunderkrankung sich manifestiert oder komplizierend sich eine PE entwickelt braucht oft einen multidisziplinären Approach und profunde klinische und labormässige Kenntnisse. Bedingt auch durch den evolutiven Charakter der Präeklampsie wäre es zudem hilfreich, mittels geeigneter Tests die Dynamik des Prozesses besser erfassen zu können. Diesbezüglich wurden schon einige sehr interessante Studien mit wohlklingenden Namen (PROMISSE, PELICAN oder PROGNOSIS) publiziert welche sich genau dieser Problematik angenommen haben. All diese Studien haben eines gemeinsam, und zwar dass der prädiktive Wert besser ist um eine Präeklampsie (oder dessen Entwicklung) auszuschliessen (rule out) als diese vorherzusagen bzw. zu beweisen (rule in). Momentan können wir die klassische Definition einer Präeklampsie bestehend aus Hypertonie mit oder ohne Proteinurie, mit oder ohne klinische, placentare oder labormässige Komponente nicht mit

einem „angiogenetischen“ bzw. „anti-angiogenetischen“ Quotienten ersetzen. Dafür reicht die Datenlage noch nicht aus.

Die prospektive multizentrische PELICAN Studie mittels Triage PIGF Test (Alere International) zeigte bezüglich einer Präeklampsie, welche eine Entbindung innert 14 Tagen erforderte, bei einem PLGF-Grenzwert von <12 pg/mL einen positiven Vorhersagewert von 70% sowie einen negativen Vorhersagewert von 87%. Die PROGNOSIS Studie hatte zum Ziel, in einer Hochrisikopopulation (klinisch und labormässig V.a. „imminente“ Präeklampsie) zwischen 24 0/7 bis 36 6/7 SSW mittels Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF Ratio (Roche Diagnostics) einen sFlt-1/PIGF-Ratio-Grenzwert zu identifizieren, welcher eine diskriminierende Fähigkeit zeigt. Eine sFlt-1/PIGF Ratio von ≤ 38 wies einen negativen prädiktiven Wert von 99% (rule out) das die Frau innerhalb der folgenden Woche eine Präeklampsie entwickelt. Eine Ratio >38 war mit einem Vorhersagewert (positiv predictive value, PPV) von lediglich 37% assoziiert dass die Frau in den nächsten 4 Wochen eine klassische Präeklampsie entwickelt. Entsprechend darf bei einem positiven Testresultat (Triage PIGF Testresultat von ≤ 12 pg/ml; Elecsys immunoassay sFlt 1/PIGF Ratio von >38), d.h. erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Präeklampsie (rule-in), diesem Wert nicht eine zu grosse Bedeutung beigemessen werden und das klinische Gesamtbild vernachlässigt werden. Dies würde zu unnötig frühen Schwangerschaftsbeendigungen mit all ihren Folgen der iatrogenen Frühgeburtlichkeit führen. Weil bei extrem früher und früher Frühgeburt das Kind von jedem Tag *in utero* substantiell profitiert, sind die genannten Test zur Beurteilung des optimalen Entbindungszeitpunktes vor 34 Schwangerschaftswochen von grösserer Bedeutung als später.

Für eine routinemässige Bestimmung der sFlt-1/PIGF Ratio ist es bei bestehender Datenlage noch zu früh. Wenn auch die sFlt-1/PIGF Ratio bei Patientinnen mit

Verdacht auf Präeklampsie zwischen 20 Wochen bis zum Geburtstermin vielversprechend ist, braucht es noch weitere Studien, um die diagnostische Verlässlichkeit zu bestätigen. Die sFlt-1/PIGF Ratio kann helfen, eine Präeklampsie früher zu diagnostizieren und eine Hochrisikopopulation zu identifizieren, um das Risiko eines potentiell schlechten Outcomes abzuschätzen und diesem vorzubeugen. Es ist auch möglich bei unauffälliger sFlt-1/PIGF Ratio die Patientin wieder in eine ambulante Betreuung zu entlassen. Ein wichtiger Faktor ist auch, dass bei Verdacht auf Präeklampsie oder bei vorbelasteter Anamnese wie z.B. vorausgegangener Schwangerschaft mit Präeklampsie eine verunsicherte Schwangere bei tiefer sFlt-1/PIGF-Ratio beruhigt werden kann und dass auf unnötige Zusatzuntersuchungen verzichtet werden können.

Zusammenfassung

Unserer Meinung nach ist es wenig ethisch nach Trisomie 21 und in Anbetracht der vorliegenden Erfahrung nicht (auch) mit gleichem Impetus nach Präeklampsie zu screenen. Letztere Pathologie ist mit einer signifikanten mütterlichen und kindlichen kurz- und langfristigen Problematik assoziiert und im Gegensatz zum Aneuploidie-screening können wir eine wirksame Prophylaxe anbieten welche v.a. die schweren und frühen Formen dieser enigmatischen Erkrankung reduzieren hilft. Es liegen gute Hinweise vor, welche zeigen, dass das Studium der angiogenetischen Prozesse bzw. Markern uns in näherer Zukunft helfen werden, diese zur Zeit eher klinisch dominierte Definition der Präeklampsie besser zu objektivieren und daraus eine individuelle Behandlung abzuleiten. Es kann gut sein, dass wir nach über 2000 Jahren rätseln und Hypothesen aufstellen nun endlich etwas Licht beginnen zu sehen.

Literatur

Beim Verfasser