

Präeklampsie

Risikobeurteilung in der Schwangerschaft mit dem sFlt-1/PlGF-Quotienten

Klinische Bedeutung

Die Präeklampsie ist eine Schwangerschaftskomplikation (Häufigkeit ca. 2–5% aller Schwangerschaften), die mit einer hohen maternalen und kindlichen Morbidität und Mortalität einhergeht. Klinische Merkmale sind das Neuauftreten einer Hypertonie (Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg) und Proteinurie (Proteinausscheidung ≥ 300 mg/24h) ab der 20. Schwangerschaftswoche. Die Präeklampsie kann zu einer Eklampsie (generalisierte Krampfanfälle) oder einem HELLP-Syndrom (Hämolyse [hemolysis], erhöhte Leberenzyme [elevated liver enzymes], niedrige Plättchenzahlen [low platelets]) fortschreiten. Risikofaktoren einer Präeklampsie sind Erstgravidität, hohes mütterliches Alter, arterieller Hypertonus, Adipositas, Diabetes mellitus, Hyperandrogenämie und Thrombophilie.¹

Der genaue Pathomechanismus der Präeklampsie ist bis heute nicht vollständig geklärt. Ursächlich ist eine Dysfunktion der Plazenta bedingt durch eine verminderte Trophoblasteninvasion. Es wurden zwei Angiogenesefaktoren identifiziert, die von der Plazenta freigesetzt werden. Deren Ungleichgewicht spielt bei der Entstehung der Präeklampsie eine zentrale Rolle.

sFlt-1 („soluble fms-like tyrosine kinase 1, auch löslicher VEGF-Rezeptor 1 genannt) hemmt das Gefäßwachstum, PlGF („placental like 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.

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 bessere Risikostratifizierung von Schwangeren mit einem erhöhten Präeklampsierisiko und somit eine

Das Wichtigste auf einen Blick

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 die Differenzierung einer Präeklampsie von einer normal verlaufenden Schwangerschaft bei Risikopatientinnen und Patientinnen mit Verdacht auf Präeklampsie.

bessere Patientenbetreuung möglich. Die Bestimmung des Quotienten sFlt-1/PlGF aus dem mütterlichen Serum ist seit 2014 Bestandteil der Leitlinien zur Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie.

Die Bestimmung des Quotienten sFlt-1/PlGF erlaubt mit hoher Zuverlässigkeit die Differenzierung einer Präeklampsie von anderen hypertensiven Erkrankungen sowie 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.² 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 einer Woche keine Präeklampsie (Ausschlussdiagnose mit nahezu 100%iger Wahrscheinlichkeit). Dies hat zur Folge, dass im Zeitraum von vier Wochen keine Wiederholungsmessungen erforderlich



sind, falls kein neuer Verdacht besteht.⁴ Dies bedeutet eine Beruhigung für die Patientin und die Vermeidung eines unnötigen Klinikaufenthaltes.

Bei einem Quotienten ≥ 38 , besteht ein moderates Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie und damit zusammenhängende Komplikationen innerhalb von vier Wochen. Eine intensivierete Überwachung der Schwangerschaft mit wöchentlichen Verlaufskontrollen des sFlt-1/PlGF-Quotienten sollte in diesem Zeitraum gewährleistet werden.

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

Diagnose von Präeklampsie (ab SSW 20 + 0)

- Unauffälliger sFlt-1/PlGF-Quotient: < 38
Ausschluss von Präeklampsie für eine Woche (NPV 99,1%)
- Grenzwertiger sFlt-1/PlGF-Quotient: $\geq 38-85$ in der frühen Gestationsphase (SSW 20 + 0 bis 33 + 6) bzw. $\geq 38-110$ in der späten Gestationsphase (SSW 34 + 0 bis Niederkunft)
Einschluss von Präeklampsie innerhalb von vier Wochen (PPV 38,6%)

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

Präanalytik

sFlt-1 und PlGF sind bei Raumtemperatur im Serum vier Tage stabil, daher kann die Serumprobe ungekühlt eingesandt werden. Im nicht zentrifugierten Vollblut steigen jedoch beide Werte nach einem Tag 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.

Hinweise zu Präanalytik

Probenmaterial	1 ml Serum
Probentransport	Standardtransport
Methode	ECLIA

Autoren:
Dr. med. Cyrill Müller, Dr. med. univ. Hülya Kiralp, Sabine Martin

Literatur:

1. Roberts JM et al.: Summary of the NHLBI working group on research on hypertension during pregnancy. *Hypertension* 2003; 41: 437-445.
2. Verloren S et al.: An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J ObstetGynecol* 2010; 202: 161-171.
3. Hund M et al.: Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Sep 18; 14: 324.
4. Zeisler et al.: Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7; 374(1): 13-22.
5. Stephan H et al.: Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* (2015); 45: 2414-246.

Stand: Juli/2017

Ihr Ansprechpartner:
Dr. med. Thorsten Klemm
Leitung Endokrinologie
E-Mail: t.klemm@labor-leipzig.de
Telefon: +49 341 6565 -715