

Präeklampsie

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

Klinische Bedeutung

Die Präeklampsie ist eine Schwangerschaftserkrankung (Häufigkeit ca. 2% 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 (Protein-ausscheidung ≥ 300 mg/24h) ab der 20. Schwangerschaftswoche. Wenn neben einer Präeklampsie eine Thrombozytopenie und erhöhte Leberenzymwerte auftreten, weist dies auf einen schweren Verlauf mit HELLP-Syndrom hin (Hämolyse [hemolysis], erhöhte Leberenzyme [elevated liver enzymes], niedrige Plättchenzahlen [low platelets]). 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 unklar. Störungen in der Angiogenese der Plazenta scheinen bei der Entstehung der Präeklampsie ursächlich zu sein. Dabei scheint eine veränderte Freisetzung dieser Angiogenesefaktoren zu einer Funktionsstörung des Endothels zu führen.

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 Präeklamptierisiko und somit ein effizienteres Schwangerenmanagement möglich. Die Bestimmung des Quotienten sFlt-1/PlGF aus dem mütterlichen Serum ist seit 2014 Bestandteil der Leitlinien zur Präeklamptiediagnostik der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie.

sFlt-1 („soluble fms-like tyrosine kinase 1, auch löslicher VEGF-Rezeptor 1 genannt) hemmt das Gefäßwachstum der Plazenta, PlGF („placental like growth factor“) fördert es. Im Verlauf einer unauffälligen Schwangerschaft steigt der pro-angiogenetische Faktor PlGF während der ersten beiden Trimester an und fällt gegen Ende der Schwangerschaft ab. Im Gegensatz dazu

Das Wichtigste auf einen Blick

Die Bestimmung der zwei Präeklamptiemarker 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 bis zu fünf Wochen vor dem Auftreten klinischer Symptome.

bleibt die Konzentration des anti-angiogenetischen Faktors sFlt-1, der die Gefäßbildung unterdrückt, am Anfang und in der Mitte der Schwangerschaft konstant und steigt erst am Ende an. Bei Frauen mit Präeklampsie werden bereits ab der 15. SSW deutlich erniedrigte PlGF- sowie erhöhte sFlt-1-Werte gemessen.

Ist das Verhältnis von sFlt-1 zu PlGF über einen Faktor von 85 in der frühen Gestationsphase (SSW 20+0 bis 33+6) bzw. über 110 in der späten Gestationsphase (34. SSW bis Niederkunft) zugunsten von sFlt-1 verschoben, spricht dies für ein hohes Risiko einer drohenden oder bereits manifesten Präeklampsie.

Die Bestimmung des Quotienten sFlt-1/PlGF erlaubt mit hoher Zuverlässigkeit die Differenzierung einer Präeklampsie von einer normal verlaufenden Schwangerschaft bis zu fünf Wochen vor dem Auftreten klinischer Symptome. 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 Quotient sFlt-1/PlGF zur Unterstützung bei der kurzfristigen Vorhersage von Präeklampsie bei symptomatischen Frauen im Zeitraum SSW 24+0 bis 36+6 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), so dass in diesem Zeitraum keine Wiederholungsmessungen erforderlich sind, falls kein neuer Verdacht besteht. Dies bedeutet eine Beruhigung für die Patientin und

ermöglicht dem Kliniker ein flexibleres Patientenmanagement.

Ist der Quotient >38 , treten mit einer fast 65,5%igen Wahrscheinlichkeit eine Präeklampsie oder damit zusammenhängende Komplikationen innerhalb von vier Wochen auf, was eine intensivierete Überwachung der Schwangerschaft in diesem Zeitraum bedeutet.

Die frühzeitige Erkennung einer Präeklampsie ermöglicht u. a. die rechtzeitige Vorbereitung einer Entbindung des häufig unreifen Feten und ermöglicht so das Einleiten von Maßnahmen zur Förderung der fetalen Lungenreife, maternalen Anfallsprophylaxe und antihypertensiver Therapie der Schwangeren.

Befundbeurteilung

Diagnose von Präeklampsie (ab SSW 20 + 0)

- Unauffälliger sFlt-1/PlGF-Quotient: ≤ 33
- Grenzwertiger sFlt-1/PlGF-Quotient: $>33-85$ in der frühen Gestationsphase (SSW 20 + 0 bis 33 + 6) bzw. $>33-110$ in der späten Gestationsphase (34. SSW bis Niederkunft)
- Erhöhter sFlt-1/PlGF-Quotient: Werte >85 in der frühen Gestationsphase (SSW 20 + 0 bis 33 + 6) bzw. von >110 in der späten Gestationsphase (34. SSW bis Niederkunft) sprechen für eine akute oder drohende Präeklampsie (Spezifität 95,5%).

Kurzfristige Vorhersage von Präeklampsie^{3,4}

- SSW 24 + 0 bis 36 + 6
- sFlt-1/PlGF-Quotient <38 : Ausschluss von Präeklampsie für eine Woche (NPV 99,1%)
- sFlt-1/PlGF-Quotient >38 : Einschluss von Präeklampsie innerhalb von vier Wochen (PPV 38,6%)

Der sFlt-1/PlGF-Quotient ist nicht für ein generelles Präeklampsiescreening evaluiert, sondern er sollte bei Schwangeren mit Zeichen und Symptomen einer Präeklampsie bzw. asymptomatischen Schwangeren mit einem erhöhtem Präeklampsierisiko als weiteres diagnostisches Kriterium eingesetzt werden. Er ersetzt weder etablierte diagnostische Technologien, noch darf er als alleiniges diagnostisches Kriterium hinsichtlich der Entscheidung über eine Entbindung eingesetzt werden.⁵

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

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: Mai/2017

Ihr Ansprechpartner:
Dr. med. Kristin Krebs
E-Mail: k.krebs@mvz-clotten.de
Telefon: +49 761 31905-226