

Anwendung der angiogenen Marker sFlt-1 und PlGF bei Präeklampsie

Moderne Diagnostik und Management in der Praxis

Präeklampsie ist eine der Hauptursachen für erhöhte mütterliche und neonatale Morbidität und Mortalität. Eine rechtzeitige Diagnose einer Präeklampsie ermöglicht, betroffene schwangere Frauen engheriger zu überwachen und einen optimalen Entbindungszeitpunkt festzulegen. Angiogene Faktoren sind vielversprechende Hilfsmittel für die Diagnostik und das klinische Management.

MARC BAUMANN



Marc Baumann

Früher war alles einfacher: Über Dekaden haben wir gelernt und gelehrt, dass eine Präeklampsie durch die Kombination einer Hypertonie und einer Proteinurie definiert wird. Neuere Erkenntnisse zeigen jedoch, dass die Präeklampsie einen Symptomkomplex umreisst und weit mehr Entitäten umfasst, als bisher angenommen wurde. Internationale Fachgesellschaften wie die International Society of the Studies of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) und das American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) fühlten sich dazu verpflichtet, die Definitionen zu erweitern: Darin wird die Präeklampsie durch eine Hypertonie und nicht mehr zwingend durch eine Proteinurie charakterisiert. Relevant ist dabei auch, dass im Rahmen der Erkrankung auch nephrologische, hepatische, pulmonale, neurologische, hämatologische Veränderungen oder auch eine plazentare Insuffizienz mit intrauteriner Wachstumsretardierung auftreten können (1). Dies reflektiert, dass es sich bei der Präeklampsie nicht um ein einheitliches Krankheitsbild handelt, sondern um ein komplexes Syn-

drom mit multiplen Ursachen, Auswirkungen und möglicherweise auch verschiedenen Prognosen. Die Präeklampsie ist wesentlich verantwortlich für eine substanzial erhöhte mütterliche und neonatale Morbidität und Mortalität. Als gefürchtete Komplikationen gelten Eklampsie, intrazerebrale Blutung, disseminierte intravasale Gerinnungsstörung, HELLP-Syndrom mit konsekutiver Leberkapselruptur sowie von fetaler Seite intrauterine Wachstumsretardierung bis zur vorzeitigen Plazentalösung und zum intrauterinen Fruchttod.

Inzidenzzunahme infolge der Definitionserweiterung

Rund 5 bis 7% aller Schwangerschaften sind weltweit von einer Präeklampsie betroffen, wobei die Inzidenz in den industrialisierten Ländern geringer ist als in den Entwicklungsländern (2). Nach eigenen Studien beträgt die Inzidenz der Präeklampsie in der Schweiz 2,3%, was extrapoliert schweizweit jährlich rund 2000 Fällen entspricht (3). Durch die Definitionserweiterung der Präeklampsie seitens verschiedener Fachgesellschaften dürfte mit einer geschätzten zwei- bis dreifachen Inzidenzzunahme der Präeklampsie zu rechnen sein.

Neue Erkenntnisse zur Pathogenese

Trotz intensiver Forschung sind die genauen Mechanismen der Pathogenese weitgehend unklar. Es ist jedoch gewiss, dass diesem Krankheitsbild eine gestörte Plazentation zugrunde liegt: Eine Rolle spielt, dass die extravillösen Trophoblasten nicht ausreichend in die mütterlichen Spiralarterien einwandern und diese transformieren können, um eine adäquate Perfusion des intervillösen Raumes mit mütterlichem Blut zu gewährleisten (Abbildung) (4). In der Folge kommt es zu hypoxischem Stress und Sezernierung von verschiedenen Produkten endothelialer und trophoblastärer Provenienz; darunter fallen auch angiogene Faktoren wie

Merkmale

- **Die Definition einer Präeklampsie** ist erweitert worden und gilt nicht mehr nur für die Kombination Hypertonie und Proteinurie.
- **Die Präeklampsie repräsentiert** einen antiangiogenen Status, welcher durch die Serumkonzentration der biochemischen Faktoren sFlt-1 und PlGF reflektiert wird.
- **Diese angiogenen Marker können** nicht nur für die Prädiktion, sondern auch für die Diagnosestellung einer Präeklampsie genutzt werden.
- **Die sFlt-1/PLGF-Ratio ist** für die Erfassung des antiangiogenen Status und somit für die Diagnosestellung einer Präeklampsie besser geeignet als der jeweilige Marker alleine.
- **sFlt-1/PLGF-Quotienten von ≥ 85** (< 34 Schwangerschaftswochen) und ≥ 110 (≥ 34 Schwangerschaftswochen) gelten als hohes Risiko für das Vorliegen einer Präeklampsie.
- **Multizentrische interventionelle Studien** müssen zukünftig zeigen, ob diese angiogenen Faktoren das maternale und neonatale Outcome verbessern und im klinischen Alltag routinemässig eingesetzt werden können.

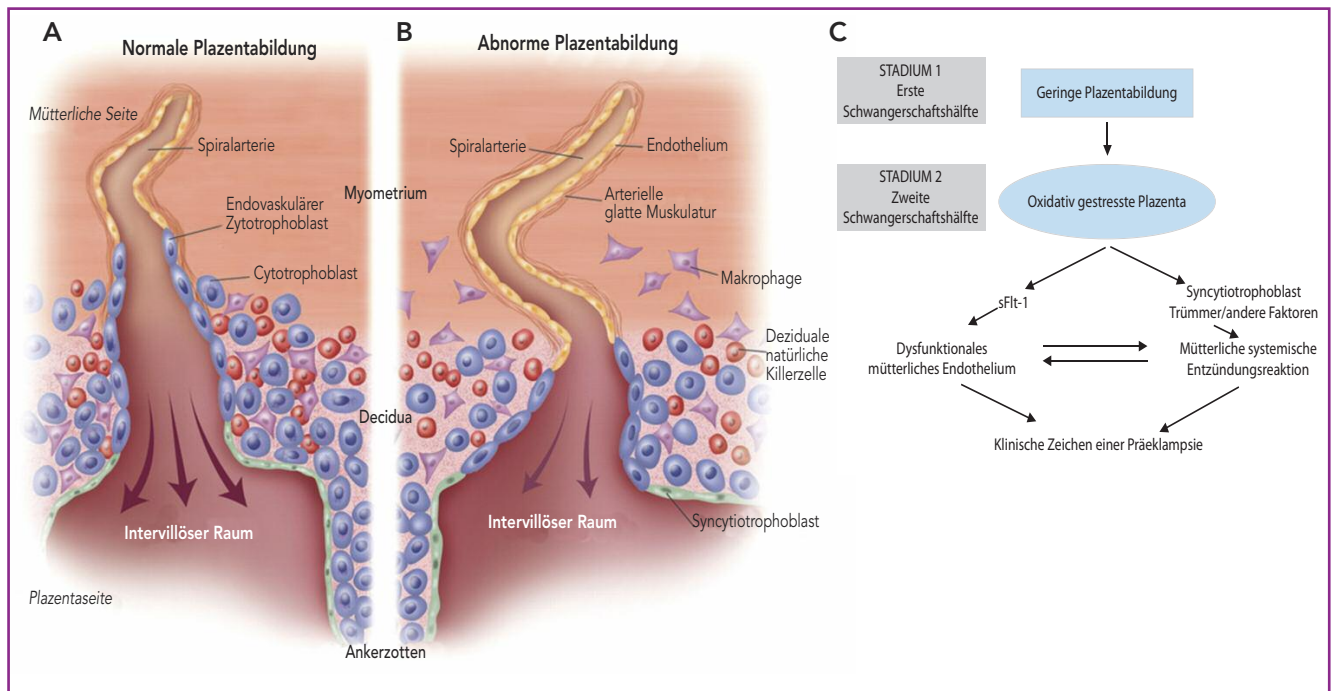


Abbildung:
 A: Bei normaler Schwangerschaft wandern die extravillösen Trophoblasten in die mütterlichen Spiralarterien ein.
 B: Bei Präeklampsie ist dieser Prozess vermindert, und die Spiralarterien bleiben eng gestellt.
 C: In der Folge werden antiangiogene Faktoren wie sFlt-1 sezerniert.

Modifiziert nach (4).

«soluble fms-like tyrosine kinase-1» (sFlt-1 oder auch «soluble VEGF-receptor» genannt) und «placental growth factor» (PlGF). Weil sich diese Marker als sehr vielversprechend für den prädiktiven Einsatz bewährt haben (5), hat man begonnen, das Potenzial dieser angiogenen Marker als diagnostisches Hilfsmittel zu evaluieren.

sFlt-1/PlGF-Ratio als Diagnostiktool in der Praxis

Bis vor Kurzem war für die Diagnosestellung einer Präeklampsie die Präsenz zweier klinischer Symptome zwingend: eine signifikante Proteinurie (≥ 300 mg/24 Std.) und deren Kombination mit Hypertonie in der zweiten Schwangerschaftshälfte. Im klinischen Alltag sind diese Symptome jedoch oft schwierig als diagnostische Kriterien anwendbar, insbesondere bei Patientinnen mit nephrologischer Grunderkrankung, systemischem Lupus erythematoses oder Diabetes mellitus mit Nierenbeteiligung, welche *per se* unter einer zum Teil ausgeprägten Proteinurie leiden.

Alle diese Patientinnen unter der Diagnosestellung «Präeklampsie» zu subsumieren, birgt die Gefahr, dass ein beträchtlicher Teil dieser als falsch positiv diagnostizierten Patientinnen inadäquaten Überwachungs- und Therapieoptionen zugeführt werden; nicht zu unterschätzen ist auch der psychologische Druck, welchem diese Schwangeren unnötigerweise ausgesetzt sind.

Das Serumprofil angiogener Faktoren kann bezüglich korrekter Diagnosestellung Abhilfe leisten. sFlt-1 wird auch mit inflammatorischen Prozessen in Verbindung gebracht (6). Wir konnten kürzlich zeigen, dass während einer normalen Schwangerschaft sFLT-1 und andere inflammatorische Marker wie ultrahigh-sensitives C-reaktives Protein (uhs-CRP) und Interleukin 6 (IL-6) mit zunehmendem Gestationsalter ansteigen (7). Das bedeutet, dass die Schwangerschaft *per se* einen gewissen inflammatorischen Charakter besitzt und als ein Zustand niedrigschwelliger chronischer Inflammation angesehen werden kann.

Bedeutung der Serumkonzentrationen

Während die sFLT-1-Serumkonzentrationen in normalen Schwangerschaften stetig zunehmen, steigen PlGF-Serumspiegel während der ersten beiden Trimester an und fallen gegen Ende der Schwangerschaft wieder ab, weil einerseits die Plazenta «altert» und in der Folge die Produktion ihrer proangiogenen Faktoren drosselt und weil andererseits aufgrund der erhöhten sFLT-1-Konzentration vermehrt PlGF sequestriert wird. Bei Patientinnen, die eine Präeklampsie entwickeln, sind diese Verläufe der Serumkonzentrationen noch akzentuierter – vorwiegend aufgrund einer gestörten Plazentation mit hypoxiebedingter erhöhter sFlt-1-Produktion, aber auch aufgrund einer erniedrigten placentaren Masse mit verminderter trophoblastärer PlGF-Sekretion.

Wegen des gegenläufigen Konzentrationsverhaltens ist der sFlt-1/PlGF-Quotient besser geeignet, den angiogenen Status zu erfassen, als die jeweilige Konzentration der beiden Marker für sich allein. Grosse Anstrengungen wurden unternommen, um angiogene Serumkonzentration-Schwellenwerte festzulegen, welche zuverlässig mit dem (klinischen) Bild einer Präeklampsie übereinstimmen. Dabei hat sich herauskristallisiert, dass zur Optimierung der Diskriminierung zwischen niedriger und hoher Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Präeklampsie der Schwellenwert in Abhängigkeit des Gestationsalters gewählt werden sollte. Verlohren und Kollegen schlugen gestationsalterspezifische Cut-offs < 34 und ≥ 34 Schwangerschaftswochen vor:

- sFlt-1/PlGF-Quotienten von ≥ 85 (< 34 Schwangerschaftswochen) und ≥ 110 (≥ 34 Schwangerschaftswochen) gelten als hohes Risiko für das Vorliegen einer Präeklampsie.
- Als untere Grenzwerte, vereinbar mit niedrigem Risiko, gilt für die gesamte Schwangerschaft eine Ratio von 33 und tiefer (8).

Alle Werte zwischen den beiden Schwellenwerten befinden sich im Graubereich.

Klinische Implikation der sFlt-1/PlGF-Ratio

Die Bestimmung der sFlt-1/PlGF-Ratio als diagnostischer Test für das Vorliegen einer Präeklampsie besitzt je nach Studie eine Sensitivität von 74 bis 100% bei einer Spezifität von 89 bis 97% (9). Bei einem Testergebnis (im Kontext mit den klinischen Symptomen und dem Gestationsalter) mit einem niedrigen Risiko für das Vorliegen einer Präeklampsie würde ein expektatives Vorgehen bevorzugt, während bei einem hohen Risiko der Entscheid zur Entbindung innert nächster Zeit (in Abhängigkeit vom Gestationsalter, gegebenenfalls nach Abschluss der Lungenreifungsinduktion) angestrebt werden müsste. Es konnte gezeigt werden, dass exzessiv hohe Ratio-

werte (d.h. > 655 vor 34. SSW; > 201 nach 34. SSW) mit der Notwendigkeit einer Entbindung innert 48 Stunden stark assoziiert sind (10). In diesen Fällen ist eine engmaschige Überwachung in einem entsprechenden stationären Setting mit gegebenenfalls fetaler Lungenreifungsinduktion bei «early-onset» Präeklampsie angezeigt.

Betont werden muss, dass eine biochemische Konstellation der alleinigen angiogenen Parameter nicht die Entscheidung für das weitere Vorgehen bestimmen darf. Vielmehr ist das Wissen um den aktuellen angiogenen Status in einer Schwangerschaft ein weiteres Puzzle-Teil, welches im klinischen Kontext durchaus eine der möglichen Therapieoptionen favorisieren lässt.

Aussagekraft der Quotienten

Die Aussagekraft eines sFlt-1/PlGF-Quotienten von 38 oder tiefer bezüglich Ausschlusses einer Präeklampsie respektive einer sich entwickelnden Präeklampsie innert der folgenden Woche ist – mit einem negativ prädiktiven Wert von 99,3% – sehr hoch (11). Stepan und Kollegen haben versucht, in einem Opinion-Paper eine Hilfestellung zum Management mittels angiogener Marker zu geben (12): Falls sich vor 34 Schwangerschaftswochen die sFlt-1/PlGF-Ratio im intermediären Bereich befindet (d.h. zwischen 38 und 85), spricht das für ein erhöhtes Risiko, innert 4 Wochen eine Präeklampsie zu entwickeln. In dieser Situation kann eine Verlaufskontrolle mit Bestimmung der angiogenen Faktoren nach 1 bis 2 Wochen in Erwägung gezogen werden. Falls nach 34 Schwangerschaftswochen die Ratio zwischen 38 und 110 liegt, reflektiert das eine mögliche beginnende Plazentadysfunktion, und eine Indikation für eine Geburtseinleitung sollte vor diesem Hintergrund grosszügiger gestellt werden.

Des Weiteren kann bei diagnostizierter Präeklampsie die Höhe der sFlt-1/PlGF-Ratio den Schweregrad der Erkrankung anzeigen. Anhand der Bestimmung

der sFlt-1/PIGF-Ratio können Hochrisikoschwangere identifiziert und einer stationären Überwachung (ggf. im Perinatalzentrum) zugeführt werden; bei drohender (iatrogener) Frühgeburtlichkeit kann eine fetale Lungenreifungsinduktion durchgeführt und ein optimaler Entbindungszeitpunkt nach interdisziplinärer Entscheidungsfindung gewählt werden. Sinnvollerweise sollte die Testung angiogener Marker in einem Hochrisikokollektiv erfolgen, weil u.a. die Testperformance mit steigender Prävalenz der Erkrankung im getesteten Kollektiv zunimmt.

Jedoch erlaubt eine tiefe sFlt-1/PIGF-Ratio ein ambulantes Setting mit Blutdruck- und Urinstix-Messung (Nachweis resp. Ausschluss einer signifikanten Proteinurie) zu Hause durch die Schwangere selbst. Das stärkt nicht nur die Autonomie der werdenden Mutter über ihre Überwachungsoptionen, sondern trägt auch erheblich zur Kostensenkung im Gesundheitswesen bei. Für die Schweiz wird hierdurch eine Ersparnis von gesamthaft rund 2,1 Millionen Franken oder 380 Franken pro Patientin postuliert (13). Ausserdem konnte kürzlich gezeigt werden, dass mittels angiogener Faktoren das Intervall bis zur Präeklampsie-Diagnosestellung bei Schwangeren mit präeklampsieassoziierten Symptomen verkürzt und das maternale Outcome verbessert werden kann (14).

Indikationen für die sFlt-1/PIGF-Bestimmung

Diese neuen Erkenntnisse haben auch zu gesundheitspolitischen Veränderungen geführt: Anfang Juli 2019 wurde die Analyseliste erweitert, und die Bestimmung der sFlt-1/PIGF-Ratio gilt seither als kassenpflichtig bei Schwangeren mit Verdacht auf Präeklampsie (zwecks Diagnosestellung) oder bei Schwangeren mit manifester Präeklampsie (zur Verlaufskontrolle). Als Schwangere mit Verdacht auf Präeklampsie werden all diejenigen bezeichnet, welche präeklampsieassoziierte Symptome zeigen, jedoch (noch) nicht für eine Präeklampsie qualifizieren, das heisst isoliert erhöhte Blutdruckwerte oder Proteinurie, zentralnervöse Symptome wie Kopfschmerzen oder Augenflimmern, Oberbauchschmerzen, Laborveränderungen im Sinne eines HELLP-Syndroms, intrauterine Wachstumsretardierung, basierend auf einer Plazentainsuffizienz, sowie pathologische Flussmuster in den Arteriae uterinae.

Schlussfolgerungen

Eine akkurate Diagnose im Falle einer Präeklampsie ist für das langfristige mütterliche und neonatale Wohlbefinden äusserst wichtig. Die Forschung hat diesbezüglich grosse Fortschritte erzielt. Die sFlt-1/PIGF-Ratio als diagnostischer Test kann aufgrund sei-

ner Performance mittlerweile in der Praxis genutzt werden. Zweifelsohne können angiogene Marker (bzw. die Ratio) wichtige Zusatzinformationen liefern, insbesondere bei extrem tiefen oder hohen Werten. Dennoch stehen wir erst am Anfang der Ära neuer diagnostischer Tools. Das zunehmende Wissen um die angiogenen Marker sowie der Umstand, dass die Kosten für deren Bestimmungen von den Krankenkassen in gewissen Situationen seit Kurzem übernommen werden, führen zu vermehrten Messungen und zu einer stetig wachsenden Datenmenge. Breit angelegte interventionelle Studien sind nötig, um zu evaluieren, ob diese angiogenen Faktoren das maternale und neonatale Outcome verbessern und zukünftig im klinischen Alltag routinemässig eingesetzt werden können. ■

PD Dr. med. Marc Baumann
Universitäts-Frauenklinik
Inselspital
3010 Bern
E-Mail: marc.baumann@insel.ch

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Tranquilli, A. L., Dekker, G. et al.: The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertension* 2014; 97–104.
2. Sibai, B., Dekker, G., Kupferminc, M.: Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365, 785–799.
3. Purde, M. T., Baumann, M., Wiedemann, U., Nydegger, U. E., Risch, L., Surbek, D., Risch, M.: Incidence of preeclampsia in pregnant Swiss women. *Swiss medical weekly* 2015;145, w14175.
4. Redman, C. W., Sargent, I. L.: Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308, 1592–1594.
5. Baumann, M. U., Bersinger, N. A., Mohaupt, M. G., Raio, L., Gerber, S., Surbek, D. V.: First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 266 e261–266.
6. Skibsted, S., Jones, A. E., Puskarich, M. A., Arnold, R., et al.: Biomarkers of endothelial cell activation in early sepsis. *Shock* 2013; 39: 427–432.
7. Raio, L., Bersinger, N. A., Malek, A., Schneider, H., Messerli, F. H., Hurter, H., Rimmoldi, S. F., Baumann, M. U.: Ultra-high sensitive C-reactive protein during normal pregnancy and in preeclampsia: a pilot study. *Journal of hypertension* 2019; 37, 1012–1017.
8. Verloren, S., Herraiz, I., Lapaire, O., Schlembach, D., Zeisler, H., Calda, P., Sabria, J., Markfeld-Erol, F., Galindo, A., Schoofs, K., Denk, B., Stepan, H.: 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. Levine, R. J., Maynard, S. E., Qian, C., Lim, K. H., England, L. J., et al.: Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350, 672–683.
10. Rana, S., Powe, C. E., Salahuddin, S., Verloren, S., et al.: Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012; 125: 911–919.
11. Zeisler, H., Llubra, E., Chantraine, F., Vatis, M., et al.: Predictive Value of the sFlt-1/PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *New Engl J Med* 2016; 374: 13–22.
12. Stepan, H., Herraiz, I., Schlembach, D., Verloren, S., et al.: Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound in Obstet & Gynecol Official J Internat Soc Ultrasound in Obstet & Gynecol* 2015; 45: 241–246.
13. Hodel, M., Blank, P. R., Marty, P., Lapaire, O.: sFlt-1/PIGF Ratio as a Predictive Marker in Women with Suspected Preeclampsia: An Economic Evaluation from a Swiss Perspective. *Disease markers* 2019; 2: 1–10.
14. Duhig, K. E., Myers, J., Seed, P. T., Sparkes, J., Lowe, J., et al.: Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 393: 1807–1818.