

Präeklampsie marker: Steile Karriere



In den letzten zehn Jahren hat die Präeklampsie-Forschung bedeutende Erfolge errungen und ihre Erkenntnisse für die Praxis nutzbar gemacht. Eine zentrale Rolle spielen die angiogenen Faktoren „Soluble FMS-like tyrosinkinase 1“ (sFlt-1) und „Placenta Growth-Factor“ (PlGF) mit ihrem wertvollen Beitrag für Prädiktion, (Differenzial-)Diagnose und Prognose bei Verdacht auf Präeklampsie. Dank dieser klinisch validierten, heute voll automatisierten Marker und insbesondere des Quotienten sFlt-1/PlGF, gelingt es immer öfter, Präeklampsien vorherzusagen und sie auch in ihren atypischen Formen zu erkennen. Umgekehrt lässt sich diese Schwangerschaftskomplikation bei entsprechender Verdachts-symptomatik auch sicher ausschließen. Ganz aktuell laufen Untersuchungen, ob bzw. wie sich die Angiogenesefaktoren zum Therapiemonitoring und zur Prävention der Präeklampsie eignen. Erste, ermutigende Erfolge zeigen sich auch hier. Die folgenden Ausführungen zeichnen die Sackgassen der Präeklampsieforschung sowie die rasante „Karriere“ der Präeklampsie marker nach.

In nur einer Dekade entwickelten sich die angiogenen Faktoren vom „großen Unbekannten“ zum Dreh- und Angelpunkt der Forschung und Klinik bei Präeklampsie.

Im Rückblick erstaunt dieser schnelle Sprung ins Rampenlicht. Im Jahr 2002 sah es noch danach aus, als würde die (retrospektiv) wegweisende Entdeckung von Ananth Karumanchi, welcher wichtige Rolle die angiogenen Marker bei der Entstehung der Präeklampsie spielen, den Weg in die Perinatalmedizin verfehlen. Der Grund: Der Nephrologe Karumanchi von der Harvard Medical School in Boston konnte zunächst kein geeignetes Publikationsmedium finden – zu fachfremd, unwichtig oder schlicht unglaublich erschien den Redakteuren Karumanchis Erkenntnis, als dass sie darin *den* zentralen Ansatzpunkt für eine bessere Versorgung gefährdeter Schwangerer sehen konnten!

Viele (Vergiftungs-)Theorien

Bis vor wenigen Jahren war man in puncto Diagnose und erst recht Behandlung der Präeklampsie auf bescheidenem Niveau. Bis zu Beginn des 21. Jahrhunderts galt diese Schwangerschaftskomplikation als „Krankheit der Theorien“ – gefährlich, aber nicht fassbar und nur durch eine frühzeitige Entbindung behandelbar. Während die Eklampsie – gekennzeichnet durch plötzlich auftretende, lebensbedrohliche Krampfanfälle – schon in der griechischen Antike bekannt war, entdeckte man erst im 19. Jahrhundert, dank der Blutdruckmessung und der Nachweismöglichkeit von Eiweiß im

Urin, dass es eine Vorstufe gibt: die Präeklampsie.

Aufgrund klinischer Beobachtungen entwickelte sich in den 1950er Jahren die Hypothese, wonach die Ursache des Problems eine Toxinabsonderung der Plazenta sei. Es entstand die Bezeichnung „Schwangerschaftsvergiftung“. Dieser an sich richtige Erklärungsversuch jedoch scheiterte damals: Trotz intensiver Forschung ließ sich das postulierte Toxin nicht nachweisen. Danach kursierten von der Ursprungsannahme abgeleitete Theorien. Beispielsweise glaubte man in den 1980er-Jahren, an einen Wurmbefall der Plazenta, der die Vergiftung verursacht. Oder dass es sich bei der Präeklampsie um eine allergische Reaktion gegen Sperma handelt.

Uralter Goldstandard mit Mängeln

Aufgrund dieser vagen Erkenntnislage hielten sich Blutdruck- und Eiweißmessung als Goldstandard vom 19. bis ins 21. Jahrhundert. In der Praxis ist das oft keine Hilfe, zu ungenau und fehleranfällig waren und sind beide Parameter. Ihre Korrelation mit der Klinik ist zudem nicht zwingend, es gibt symptomarme aber dennoch schwere Verläufe ohne vorgängige Erhöhung der Blutdruck- und Eiweißwerte. Darüber hinaus sind Hypertonie und Proteinurie unspezifische Symptome, ungeeignet zur Differenzialdiagnose zwischen Präeklampsie und anderen (harmloseren) Schwangerschaftshypertonien.

Erst die Entdeckung Karumanchis, wonach das für die Entwicklung der Präeklampsie verantwortliche „Toxin“ in einem Ungleichgewicht angiogener Faktoren besteht, bot die Chance, neue diagnostische Wege einzuschlagen. Zwar war die Pathogenese der Präeklampsie nicht geklärt, wohl aber der entscheidende Auslöser aufgedeckt. Karumanchis Erkenntnis, die etwas verzögert im Jahr 2003 doch noch prominent publiziert wurde¹⁾ war der Ausgangspunkt für alle weiteren Forschungsarbeiten, die den angiogenen Faktoren binnen weniger Jahre den Weg in die klinische Praxis bahnten.

Start als „aid in diagnosis“

Die Beschreibung des krankheitsauslösenden Ungleichgewichts kam rasch: Das anti-angiogene Peptid sFlt-1 wird von der Plazenta im Übermaß ausgeschüttet und hemmt die pro-angiogenen Faktoren PIGF und VEGF. Kurz darauf gelang der Nachweis, dass sich die Gegenspieler sFlt-1 und PIGF als diagnostische Marker eignen. Insbesondere der Quotient sFlt-1/PIGF kann „präeklampsisch“ von „nicht präeklampsisch“ zuverlässig trennen, am sichersten bei Messungen vor der 34. Schwangerschaftswoche.

2004 folgte der nächste Meilenstein: Die Erhöhung von sFlt-1 und die Reduktion von PIGF sind rund fünf Wochen vor dem Auftreten klinischer Symptome im mütterlichen Serum nachweisbar!²⁾ Damit hatte sich der sFlt-1/PIGF-Quotient innerhalb von 2 Jahren nicht nur als wertvolles Werkzeug zur Diagnose, sondern auch als prädiktiver Marker erwiesen. Dies kann die Früherkennung der Präeklampsie, besonders auch ihrer schweren Form, der *early onset* Präeklampsie, entscheidend voranbringen. Verschiedene Arbeiten haben die enge Korrelation zwischen Laborbefund und klinischem Schweregrad bei Präeklampsie belegt. Das bedeutet in der Praxis: Die Zeitspanne bis zur notwendigen Entbindung ist umso kürzer, je höher der Quotient aus sFlt-1 und PIGF ausfällt. Das verbessert die Risikoeinschätzung und die Kurzzeitprognose für die jeweilige Schwangerschaft.

Spätestens seit 2009, als mit den Präeklampsie markern Elecsys® sFlt-1 und Elecsys® PIGF von Roche Diagnostics klinisch validierte, vollautomatisierte Tests verfügbar wurden, können Geburtshelfer nun fundierter beurteilen, ob das Risiko einer Schwangerschaftsverlängerung vertretbar ist. Der Entscheidungs-Cut-off liegt bei 85, dieser Wert erzielte mit 82 % die höchste Sensitivität und mit 95 % die beste Spezifität³⁾.

Noch mehr Potenzial

2011 gelang einer Forschungskoope-ration aus Leipzig, Köln und Boston der Schritt von der Diagnostik in die Therapie. Mittels Apherese entfernten sie bei acht Schwangeren das überschüssige sFlt-1 aus dem Körper und belegten auf diese Weise,

dass eine ursächliche Behandlung des Ungleichgewichtes technisch machbar und sicher ist: Diese Schwangerschaften konnten deutlich länger aufrechterhalten werden⁴⁾. Eine größer angelegte Studie dieser Gruppe soll nun die vielversprechenden Ergebnisse absichern. Ist erst eine kausale Behandlungsoption verfügbar, eröffnet sich den Präeklampsie markern auch das Feld des Therapiemonitorings.

Auf dem Gebiet der Diagnostik wird nach wie vor intensiv geforscht. Zwar hat sich der festgelegte Cut-off von 85 in der Praxis bewährt, dennoch lohnt sich die Untersuchung, ob über unterschiedliche Werte für verschiedene klinische Fragestellungen noch mehr aus den Markern herauszuholen ist. Zum Beispiel könnte bei hochriskanten Entscheidungssituationen die Sensitivität wichtiger als die Spezifität sein, sodass man sich an einem niedriger angesetzten Cut-off orientiert.

Die Frage nach sinnvollen Referenzbereichen bedarf noch detaillierterer Antworten. Da sich die Serumkonzentrationen der Angiogenesefaktoren auch bei gesunden Frauen im Verlauf der Schwangerschaft ändern, könnten sich stadienspezifische Referenzbereiche lohnen. Die Definition eines physiologischen PIGF-Bereichs in der Frühschwangerschaft ermöglicht vielleicht, die Risikoprädiktion für Präeklampsie in das Ersttrimester-Screening zu integrieren. Dies würde auch die Prävention der Präeklampsie – über die frühzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure an Risikopatientinnen – deutlich voranbringen.

Auch bei der klinisch schwierigen Unterscheidung von Präeklampsie und chronischer Niereninsuffizienz in der Schwangerschaft sind die angiogenen Parameter eine wertvolle Hilfe. Eine kürzlich veröffentlichte Studie identifizierte den sFlt-1/PIGF-Quotienten als ersten Biomarker, der eine effiziente Differenzialdiagnose erlaubt⁵⁾.

Das tatsächliche Potenzial von sFlt-1 und PIGF dürfte größer sein als heute etabliert. Weitere Fortschritte sind wahrscheinlich – sie deuten sich in aktuellen Studien an – und auch nötig. Denn nach wie vor ist die Präeklampsie weltweit eine

der häufigsten Todesursachen schwangerer Frauen und eine Hauptursache für schwere gesundheitliche Schäden durch Frühgeburtlichkeit oder sogar den Tod des Ungeborenen.

Literatur:

- 1) Maynard SE et al.: J Clin Invest (2003); 111: 649-657
- 2) Levine RJ et al.: N Engl J Med (2004); 350: 672-683
- 3) Verlohren S et al.: AJOG (2010); 202(2):161.e1-e11
- 4) Thadhani R et al.: Circulation (2011), Aug. 23; 124(8): 940-950
- 5) Rolfo A et al.: Kidney Int (2012); 83: 177-181

Sie möchten mehr über Prädiktion, Diagnose, Prognose, Prävention und Therapie der Präeklampsie wissen? Dann können Sie eine kommentierte Literaturliste mit Online-Quellenangaben per E-Mail bestellen: diana.lohrer@roche.com



Dr. Monika Ostendorf
Medizinisches Marketing
Labordiagnostik
0621 759-1360
monika.ostendorf@roche.com