

4/2015 August

C 42058

# ***gyn***

***Praktische Gynäkologie***

Etablierung  
angiogener  
Faktoren in der  
Diagnostik und  
Prognose-  
abschätzung  
der Präeklampsie

*Marie Weber, H. Stepan*

Sonderdruck  
aus *gyn* (20) 2015, 266–268

**omnimed**

# Etablierung angiogener Faktoren in der Diagnostik und Prognoseabschätzung der Präeklampsie

Marie Weber, H. Stepan

## Summary

The early diagnosis and the assessment of the dynamics of preeclampsia prior to threatening symptoms is not always on time with the standardized blood pressure and urin analysis. Those angiogenetic factors involved in the pathophysiology provide important information here on an endothelial dysfunction. We represent the benefit of a determination of sFlt-1/PlGF ratio based on a clinical case study and discuss the pathophysiology. Angiogenetic factors are suitable for estimating the risk of preeclampsia and precise diagnosis or the exclusion of preeclampsia in the context of monitoring.

## Keywords

Preeclampsia, pregnancy, angiogenetic factors, endothelial dysfunction.

## Zusammenfassung

Die frühe Diagnose sowie die Beurteilung der Dynamik einer Präeklampsie vor Eintritt einer bedrohlichen Symptomatik gelingt mit der standardisierten Blutdruck- und Urindiagnostik nicht immer rechtzeitig. Die an der Pathophysiologie beteiligten angiogenen Faktoren liefern hier wichtige Hinweise auf eine Endotheldysfunktion. Wir stellen die Wertigkeit einer Bestimmung des sFlt-1/PlGF-Quotienten anhand eines klinischen Fallbeispiels dar und diskutieren die pathophysiologischen Grundlagen. Angiogene Faktoren sind zur Abschätzung des Präeklampsierisikos und zur präzisen Diagnose beziehungsweise zum Ausschluss einer Präeklampsie geeignet.

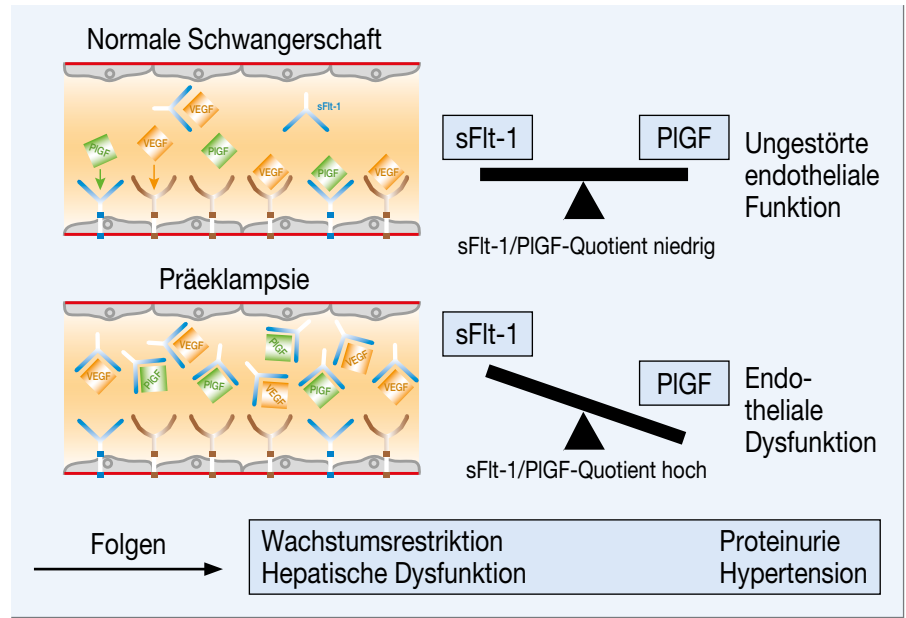


Abb.: Schematische Darstellung der Pathogenese der Präeklampsie (mod. nach 2)

## Schlüsselwörter

Präeklampsie, Schwangerschaft, angiogene Faktoren, Endotheldysfunktion.

## Pathobiologie der Präeklampsie und Rolle des sFlt-1/PlGF-Quotienten

Lange waren Ätiologie und Pathogenese der Präeklampsie (PE) unbekannt. Die Arbeitsgruppe um *Ananth Karumanchi* aus Boston setzte allerdings mit der Entdeckung der Bedeutung von »soluble fms-like tyrosine kinase 1« (sFlt-1) für die Präeklampsie einen Meilenstein für das Verständnis dieser hypertensiven Schwangerschaftserkrankung. Hierbei handelt es sich um ein lösliches Fragment eines »Vascular Endothelial Growth Factor« (VEGF)-Rezeptors, welches zentral den Phänotyp der PE generiert, indem es die Angiogenese blockiert und somit das Endothel schädigt. Das heutige Konzept

der Erkrankung ist demnach eine Dysbalance zwischen antiangiogenen Faktoren (sFlt-1) und den angiogen wirkenden Liganden des VEGF-Rezeptors wie »Placental Growth Factor« (PlGF) oder VEGF. Es kommt letztendlich zur globalen Endotheldysfunktion, welche die Symptome der PE wie Hypertonie, Proteinurie oder unzureichende Plazentation und die daraus resultierende Wachstumsrestriktion des Feten erklärt (Abb.) (1–3).

Bei gesunden Schwangeren ist der im Serum bestimmbare Quotient aus sFlt-1 und PlGF niedrig. Bei Frauen, die eine PE entwickelten, konnten dramatisch höhere sFlt-1 Werte bei erheblich erniedrigtem PlGF nachgewiesen werden, was zu einer drastischen Erhöhung des sFlt-1/PlGF-Quotienten führt. Diese Veränderungen sind jeweils Wochen vor dem eigentlichen Beginn der Symptomatik messbar (2). Die mittlerweile automatisierte Messung des sFlt-1/PlGF-Quotienten



erfolgt aus dem mütterlichen Serum mittels des Elecsys-Tests. Bei einem sFlt-1/PlGF-Quotienten von  $> 85$  zeigte sich die größte Sensitivität (82%) und Spezifität (95%) für das Vorliegen einer PE.

Auch bei der Differenzierung zwischen den einzelnen hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen liefert der Quotient für die klinische Praxis relevante Ergebnisse. So konnten zwar erhöhte Werte bei schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und chronisch vorbestehender Hypertonie nachgewiesen werden, der sFlt-1/PlGF-Quotient blieb jedoch stets unter dem »Cut off« von 85.

Zudem beobachtete man eine signifikante negative Korrelation zwischen der verbleibenden Schwangerschaftsdauer ab Diagnosestellung beziehungsweise dem Auftreten einer klinischen Symptomatik und der Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten, insbesondere wenn die Präeklampsie vor der 34. Schwangerschaftswoche (SSW) auftrat. Je höher der Quotient, umso geringer war die Wahrscheinlichkeit, dass die Schwangerschaft noch prolongiert werden konnte. Dieser Zusammenhang liefert einen wichtigen Parameter zur Einschätzung der Dringlichkeit für die Entbindung und gegebenenfalls die Überführung der Schwangeren in ein Perinatalzentrum der Maximalversorgung zum optimalen Management von Risikogeburten (4–6).

## Fallbericht

Die stationäre Aufnahme einer 25-jährigen Erstgravida erfolgte in der 29+4 SSW als Zuweisung vom niedergelassenen Kollegen bei pathologischer uteriner Perfusion und intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR). Als Schwangerschaftsrisiko war eine Adipositas (Body Mass Index [BMI]  $36,7 \text{ kg/m}^2$ ) evident. Familienanamnestisch waren eine arterielle Hypertonie sowie ein Diabetes mellitus Typ II bei Eltern und Großeltern dokumentiert. Die Feindiagnostik war unauffällig.

Bei Aufnahme präsentierte die Patientin Blutdruckwerte um  $140/100 \text{ mmHg}$ , das Kardiotokogramm (CTG) war unauffällig nach FIGO. Sonografisch zeigten sich eine fetale IUGR im Bereich der 8. Perzentile bei unauffälliger umbilikaler Perfusion und normwertiger Fruchtwassermenge sowie eine bilaterale hochpathologische uterine Perfusion mit Notching. Die Patientin verneinte Kopfschmerzen, Augenflimmern sowie Schmerzen im rechten Oberbauch. Laborchemisch wurde bei normwertigem Blutbild ein sFlt-1/PlGF-Quotient von 635 mit einer Protein/Kreatinin-Ratio von  $88 \text{ mg/g}$  gemessen. Es wurde die Aufnahmediagnose einer IUGR in der 30. SSW gestellt.

### Management und klinischer Verlauf

Bei drohender iatrogener Frühgeburtlichkeit wurde die »Respiratory Distress Syndrome« (RDS)-Prophylaxe mit  $2 \times 12 \text{ mg}$  Dexamethason im Abstand von 24 Stunden abgeschlossen. Die feto-maternale Überwachung beinhaltete die tägliche Gewichtskontrolle, CTG, Blutdrucktagesprofil sowie regelmäßige Kontrollen des Präeklampsielabors inklusive des sFlt-1/PlGF-Quotienten.

Im Verlauf stieg der Blutdruck auf Werte um  $160/100 \text{ mmHg}$ . Die Patientin entwickelte Ödeme an den Extremitäten und berichtete von zunehmendem Unwohlsein mit Engegefühl in der Brust, Unruhe, Schwindel und Erbrechen sowie Oberbauchschmerzen. Eine Symptomverbesserung durch  $\alpha$ -Methyldopa und Nifedipin bei RR-Spitzen konnte nicht erreicht werden. Der sFlt-1/PlGF-Quotient stieg auf 900, die Protein/Kreatinin-Ratio jetzt auf  $1.300 \text{ mg/g}$ .

Bei deutlicher klinischer Verschlechterung der Schwangeren und pathologischem CTG entschieden wir uns für die primäre Sectio caesarea in der 30+0 SSW. Es wurde ein  $822 \text{ g}$  schweres Mädchen (APGAR 4/8/9, pH 7,31) aus Beckenendlage geboren. Der unmittelbare Operationsverlauf gestaltete sich komplikationslos.

Postoperativ präsentierte die Patientin weiterhin trotz antihypertensiver Therapie und Eklampsieprophylaxe mit Magnesiumsulfat RR-Spitzen von bis zu  $180/105 \text{ mmHg}$  mit Dyspnoe und pectoralem Engegefühl. Laborchemisch bestätigte sich der Verdacht auf ein postpartales HELLP-Syndrom durch einen rapiden Abfall der Thrombozyten von initial 230 auf  $91 \text{ exp}9/l$ , Hämolysezeichen (Laktat-Dehydrogenase [LDH] erhöht, Haptoglobin erniedrigt), Erhöhung Alanin-Aminotransferase (ALAT) auf das Fünffache des Normwertes. Der sFlt-1/PlGF-Quotient lag jetzt bei 420 mit deutlich reduzierter Proteinurie.

Im weiteren Verlauf besserte sich der Zustand der Patientin, der Blutdruck stabilisierte sich bei Entlassung auf Werte um  $140/90 \text{ mmHg}$  unter  $\alpha$ -Methyldopa. Die Thrombozyten regenerierten sich rasch, der letzte sFlt-1/PlGF-Quotient lag bei 44. Die Patientin konnte am dritten Tag nach Sectio caesarea bei Wohlbefinden in die ambulante Weiterbetreuung entlassen werden. Das Kind zeigte einen für das Gestationsalter bei Entbindung erwartbaren, aber unkomplizierten Verlauf.

## Diskussion

Weltweit entwickelt sich in etwa 2–5% aller Schwangerschaften eine Präeklampsie (PE), welche in der westlichen Welt den Hauptgrund für die perinatale Morbidität und Mortalität darstellt und für einen hohen Anteil der iatrogenen Frühgeburtlichkeit verantwortlich ist. Dabei variieren die maternalen Ausprägungen der Erkrankung von milder Hypertonie mit leichter Proteinurie bis hin zu schweren kardiovaskulären und neurologischen Komplikationen oder dem Versagen von Organsystemen (Lungenödem, Oligurie, Koagulopathie).

Frühes Erkennen ist essenziell zur Reduzierung mütterlicher als auch fetaler Gefährdung. Hierbei stellen Blutdruckmessungen ( $RR_{\text{sys}} \geq 140 \text{ mmHg}$ ,  $RR_{\text{dia}} \geq 90 \text{ mmHg}$ ) und Urindiagnostik (Pro-

teinurie  $\geq +1$  bzw.  $0,3 \text{ g}/24 \text{ h}$  bzw. Protein/Kreatinin-Ratio  $> 270 \text{ mg/g}$  zwar laut aktuellen Leitlinien den Gold-Standard der Diagnostik dar (7), liefern aber nicht immer verlässliche Befunde zu der Ausprägung und Progressionsgeschwindigkeit einer PE. Der hier dargestellte Fall, bei dem die Patienten bei Aufnahme (noch) nicht die »klassischen« Kriterien der Präeklampsiedefinition erfüllte und nur der sehr hohe sFlt-1/PlGF-Quotient das Ausmaß der plazentaren Dysfunktion anzeigte sowie die danach aufgetretenen klinischen Symptome antizipierte, illustriert dies.

Aber auch unnötige Hospitalisierung der Schwangeren und zum Teil nicht gerechtfertigte iatrogene Frühgeburtlichkeit sind Folgen dieser mangelnden diagnostischen Aussagekraft und Spezifik. Das Hinzuziehen des sFlt-1/PlGF-Quotienten in der klinischen Routine kann nun die diagnostische Präzision und Prognoseeinschätzung verbessern (8–11). Auch die Dynamik des sFlt-1/PlGF-Quotient reflektiert sehr gut die klinische Progression der Erkrankung und liefert eine klinisch wichtige und verwertbare Kurzzeitprognose. Die kurzfristige Erhöhung von 600 auf 900 ging parallel mit der rasanten und zur Entbindung führenden Verschlechterung des klinischen Zustands einher.

## Fazit

Die angiogenen Faktoren sind heute in der klinischen Routine angekommen und dienen in erster Linie einer deutlich präziseren und schnellen Sicherung der Diagnose Präeklampsie oder machen deren zuverlässigen Ausschluss möglich. Die Höhe des sFlt-1/PlGF-Quotienten korreliert eng mit der Krankheitsschwere und -dynamik, was das Fallbeispiel eindrücklich zeigt. Zudem kann der sFlt-1/PlGF-Quotient prädiktiv beziehungsweise für ein klinisches Monitoring eingesetzt werden, weil er eine gute Risikostatifizierung und Kurzzeitprognose zulässt.

## Literatur

1. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA (2004): Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 350, 672–683
2. Haggmann H, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA, Stepan H (2012): The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin Chem* 58, 837–845
3. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA (2003): Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 111, 649–658
4. Verloren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, Pape J, Dudenhausen JW, Denk B, Stepan H (2010): An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 202, 161.e1–11
5. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verloren S, Perschel FH, Levine RJ, Lim KH, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA (2012): Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 125, 911–919
6. Verloren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, Calda P, Holzgreve W, Galindo A, Engels T, Denk B, Stepan H (2012): The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 206, 58.e1–8
7. AWMF Leitlinien (2014):: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-018l\\_S1\\_Diagnostik\\_Therapie\\_hypertensiver\\_schwangerschaftserkrankungen\\_2014-01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_schwangerschaftserkrankungen_2014-01.pdf)
8. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee (2011): WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. World Health Organization, Geneva
9. Hund M, Verhagen-Kamerbeek W, Reim M, Messinger D, van der Does R, Stepan H (2015): Influence of the sFlt-1/PlGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia – the PreOS study protocol. *Hypertens Pregnancy* 34 (1), 102–115
10. Stepan H, Schaarschmidt W, Jank A, Verloren S, Kratzsch J (2010): Angiogene Faktoren zur Diagnosesicherung bei Präeklampsie in der klinischen Routine: erste Erfahrungen. *Z Geb Neonatol* 214, 234–238

*Anschrift für die Verfasser:*

*Marie Weber  
Abteilung für Geburtsmedizin  
Universitätsklinikum Leipzig  
Liebigstraße 20a  
04103 Leipzig  
E-Mail [marie.weber@medizin.uni-leipzig.de](mailto:marie.weber@medizin.uni-leipzig.de)*