

Für Sie gelesen

sFlt-1/PIGF-Quotient*Marker der plazentaren Gesundheit*

Bei Verdacht auf Präeklampsie ist der sFlt-1/PIGF-Quotient Indikator für die verbleibende Schwangerschaftsdauer.

Liegt der Quotient der mütterlichen, angiogenen Serummarker sFlt-1/PIGF* unterhalb 38, dann lässt sich bei Schwangeren mit Verdacht auf Präeklampsie die tatsächliche Entwicklung einer Präeklampsie, einer Eklampsie oder eines HELLP-Syndroms für eine Woche nach Blutabnahme mit über 99 % ausschließen. So lautet das Ergebnis der großen prospektiven Beobachtungsstudie PROGNOSIS**, die Anfang 2016 publiziert worden war. Entsprechend können Frauen mit Verdacht auf Präeklampsie aber einem sFlt-1/PIGF-Quotienten ≤ 38 für den Zeitraum von einer Woche beruhigt entlassen werden und benötigen keine intensiviertere Versorgung. Ende 2016 wurden weitere Analysen des PROGNOSIS-Kollektivs veröffentlicht.¹ Danach ist der Quotient sFlt-1/PIGF ein Parameter, der nicht spezifisch mit einer Präeklampsie, sondern mit der plazentaren Gesundheit im Allgemeinen assoziiert ist. Somit wächst das klinische Potenzial dieser Biomarker, weil sie bei zusätzlichen geburtsmedizinischen Fragestellungen wertvolle Informationen liefern können.

Gegenstand der zweiten Analyse des PROGNOSIS-Kollektivs war der Zusammenhang zwischen der sFlt-1/PIGF-Ratio und der Schwangerschaftsdauer.

Die „Zeit bis zur Entbindung“ war definiert als die Zeit (Wochen + Tage) zwischen dem Tag der Blutabnahme für die Bestimmung von sFlt-1 und PIGF, die im Rahmen einer ersten Vorstellung der Schwangeren wegen Verdacht auf Präeklampsie erfolgte (T_0) und der Geburt. Eine „vorzeitige Geburt“ war definiert als Entbindung vor der 37. Schwangerschaftswoche (SSW). Der rechnerische Geburtstermin und das Gestationsalter zum Zeitpunkt T_0 wurden durch Ultraschall während des 1. oder 2. Trimesters bzw. über die letzte Regelblutung kalkuliert.

Voraussetzungen für den Einschluss in diese zweite Analysephase war die „Verfügbarkeit“ der Schwangeren bis zur Entbindung und ein Gestationsalter bei T_0 von < 37 . SSW. Das resultierende Kollektiv bestand aus

1041 Frauen. Bei Studieneinschluss wurden zwei Schwangerschaftsstadien definiert:

- Frühe Gestationsphase: 24. bis abgelaufene 33. SSW
- Späte Gestationsphase: 34. bis abgelaufene 36. SSW.

Ergebnisse

- Sowohl in der frühen als auch in der späten Gestationsphase war ein Quotient $sFlt-1/PIGF_{T_0} > 38$ mit einer signifikant kürzeren Zeit bis zur Entbindung assoziiert – auch dann, wenn sich nach dem anfänglichen Verdacht im weiteren Verlauf keine Präeklampsie entwickelte (Abb. 1).
- Im Gesamtkollektiv war die Schwangerschaftsdauer bei $sFlt-1/PIGF_{T_0} > 38$ im Median um 34 Tage, d. h. um fast 5 Wochen kürzer und es bestand ein fast 3-faches Risiko für eine sofortige Geburt. (Abb. 2).
- Bei $sFlt-1/PIGF_{T_0} > 38$ kam es in über 71 % aller Fälle zu einer vorzeitigen Geburt, gegenüber ca. 18 % bei $sFlt-1/PIGF_{T_0} \leq 38$ (Abb. 3).

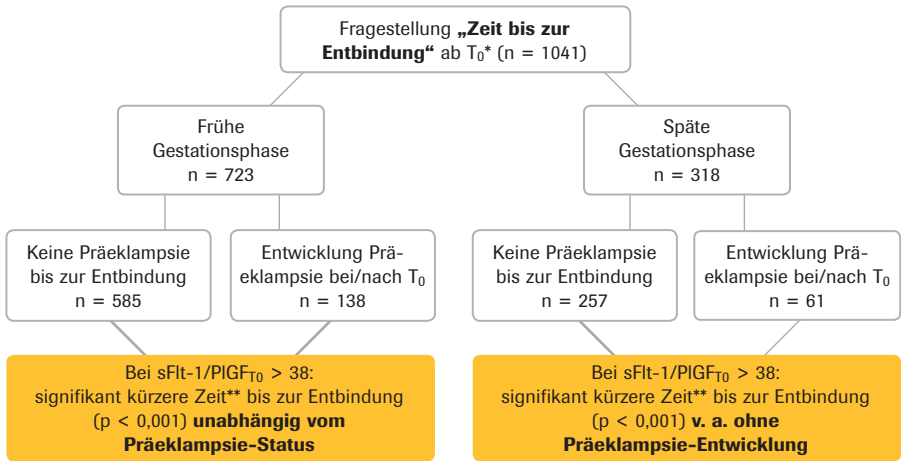


Abb. 1: Zusammenhang zwischen sFlt-1/PIGF_{T0} und der Zeit bis zur Entbindung
 * T₀ = erste Vorstellung der Schwangeren wegen Verdacht auf Präeklampsie und Tag der Blutabnahme zur Bestimmung des sFlt/PIGF-Quotienten (entspricht Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie)
 ** vgl. mit sFlt-1/PIGF_{T0} ≤ 38

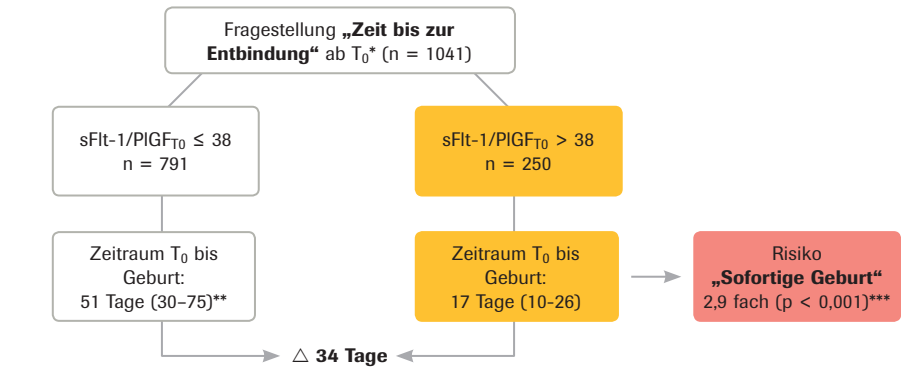


Abb. 2: Quantitativer Vergleich zwischen sFlt-1/PIGF_{T0} und Tagen bis zur Entbindung
 * T₀ = (s. Abb. 1)
 ** Median und Interquartilbereich
 *** Sofortige Geburt: Entbindung am Tag der Blutabnahme für sFlt-1/PIGF_{T0}

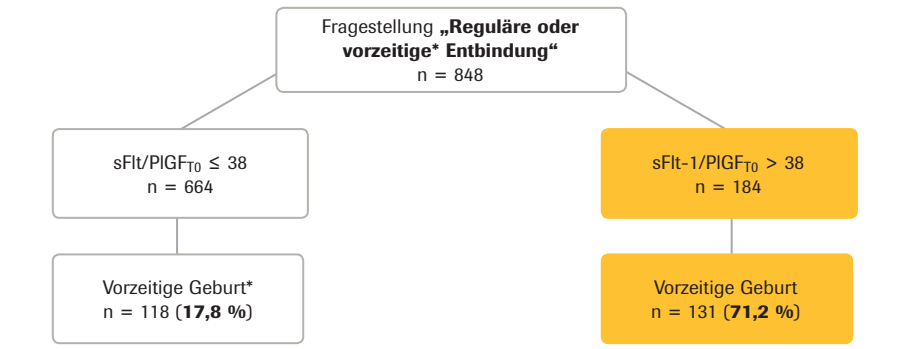


Abb. 3: Zusammenhang zwischen sFlt-1/PIGF_{T0} und Entbindungsstatus
 * Vorzeitige Entbindung: Entbindung vor der 37. Schwangerschaftswoche

- Bei Schwangeren mit Präeklampsie ergab sich erwartungsgemäß eine signifikante Korrelation (p < 0,001) zwischen sFlt-1/PIGF_{T0} und dem Entbindungszeitpunkt, unabhängig von der Gestationsphase.

Vorzeitige Entbindung	121 (66,1–231)
Termingerechte Entbindung	33,7 (5,7–67,6)
Jeweils Median sFlt-1/PIGF _{T0} und Interquartilbereich	

- Bei Frauen, die keine Präeklampsie entwickelten, zeigte sich ebenfalls eine signifikante Korrelation (p < 0,001) zwischen der Höhe des Quotienten zum Zeitpunkt T₀ und dem Entbindungsstatus.

iatrogene (vom Arzt eingeleitete), vorzeitige Entbindung	35,3 (6,8–104)
Nicht-iatrogene, vorzeitige Entbindung	8,4 (3,4–30,6)
Termingerechte Entbindung	4,3 (2,4–10,9)
Jeweils Median sFlt-1/PIGF _{T0} und Interquartilbereich	

- In einer weiteren Analyse aller Frauen, die zu irgendeinem Zeitpunkt ihrer Schwangerschaft eine erhöhte sFlt-1/PIGF-Ratio aufwiesen (n = 406/1041 mit sFlt-1/PIGF > 38 zum Zeitpunkt T₀ oder T_X) war die Zeit bis zur Entbindung im Mittel um 37 % kürzer, verbunden mit einem 2,6-fachen Risiko für eine vorzeitige Geburt.

Ableitungen

Aus den vorliegenden Daten interpretieren die Autoren, dass – bei Frauen mit Verdacht auf Präeklampsie – der sFlt-1/PIGF-Quotient ein Indikator für die verbleibende Schwangerschaftsdauer ist. Ein Quotient > 38 zeigt eine möglicherweise kürzere Schwangerschaftsdauer an. Auch wenn diese Korrelation bei Schwangeren mit Präeklampsie enger war, gilt die Aussage auch für Frauen, die keine Präeklampsie entwickelten. Die durch eine erhöhte sFlt-1/PIGF-Ratio angezeigte Dysregulation der angiogenen Faktoren scheint somit nicht

Präeklampsie-spezifisch zu sein, sondern vielmehr Ausdruck einer generellen placentaren Dysfunktion. Diese kann letztlich zu einer iatrogenen oder vorzeitigen Geburt führen. Die Ergebnisse der sFlt-1/PIGF-Quotienten waren den beteiligten Studienärzten nicht bekannt (retrospektive Messung), somit die Beeinflussung ärztlicher Entscheidungen zu iatrogenen Entbindungen durch die Laborwerte ausgeschlossen.

Die Bestimmung des sFlt-1/PIGF-Quotienten bei Schwangeren mit Verdacht auf Präeklampsie liefert Klinikern wertvolle prognostische Informationen darüber, ob für Mutter und/oder Kind ein geburtsmedizinisches Risiko besteht. Dies würde im Bedarfsfall rechtzeitig weitere Untersuchungen und

medizinische Interventionen ermöglichen – ein wichtiger Schritt zum verbesserten Management von Risikoschwangerschaften, die im weiteren Leben von Neugeborenen und Müttern gravierende gesundheitliche Beeinträchtigungen induzieren können.

* **sFlt-1/ PIGF: Quotient aus** soluble fms-like Tyrosinkinase-1 und placental growth factor

** **PROGNOSIS:** "The Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia Study" mit 30 beteiligten Zentren in 14 Ländern. Aufgenommen wurden Frauen ≥ 18 Jahre, die sich zwischen der 24. und 36. Schwangerschaftswoche erstmalig mit Verdacht auf Präeklampsie vorstellten. Eingeschlossen waren ausschließlich Einzelschwangerschaften, die Ermittlung des Cut-off-Wertes von 38 erfolgte retrospektiv mit den entsprechenden Elecsys®-Tests und ist auch nur für diese Assays evaluiert. (Zeisler H et al: N Engl J Med 2016; 374:1785–1786)

Literatur

1 Zeisler H et al: "Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women with Suspected Preeclampsia." Obstetrics & Gynecology (2106); 128(2): 261–269



Dr. Frank Gast
Leitung Medical & Scientific Affairs
0621 759-4618
frank.gast@roche.com

Für Sie gelesen

sFlt-1/PIGF-Quotient bei Mehrlingsschwangerschaften



Die derzeitigen Referenzbereiche für den sFlt-1/PIGF-Quotienten mittels Elecsys®-Tests gelten ausschließlich für Einlingschwangerschaften. De la Calle et al. stellen in ihrer aktuellen Metaanalyse erstmals entsprechende Werte für normal verlaufende Mehrlingsschwangerschaften vor (Tab. 1).

Danach unterscheiden sich die Referenzbereiche bei Mehrlingsschwangerschaften ab der 29. Woche durch einen deutlich höheren

Wert. Die Autoren verweisen allerdings auf die noch geringe Probenanzahl in den Gestationsbereichen 29+0 bis 33+6 (n = 35) bzw. 34+0 bis 36+6 (n = 24) und damit auf die Vorläufigkeit ihrer Ergebnisse.

Validierte Referenzbereiche für den sFlt-1/PIGF-Quotienten könnten auch das Manage-

ment von Mehrlingsschwangerschaften, die per se mit einem höheren Komplikationsrisiko behaftet sind, optimieren.

Literatur

de la Calle M et al: "Gestational age-specific reference ranges for the sflt-1/PIGF-ratio in multiple pregnancies." An Intern. J. of Women's Cardiovascular Health (2016); 6: Abstr. Nr. 59

Gestationsalter (Wochen + Tage)	Einlingsschwangerschaft	Mehrlingsschwangerschaft
10 + 0 bis 14 + 6	24,8 (9,27–54,6)	30,6 (8,28–50,2)
15 + 0 bis 19 + 6	10,5 (3,51–25,7)	6,39 (2,33–14,8)
20 + 0 bis 23 + 6	4,92 (1,82–14,6)	3,84 (1,41–11,7)
24 + 0 bis 28 + 6	3,06 (0,95–10,0)	3,81 (1,31–30,0)
29 + 0 bis 33 + 6	3,75 (0,94–33,9)	22,2 (1,49–185)
34 + 0 bis 36 + 6	9,03 (1,23–66,4)	47,1 (8,15–163)

Tab. 1: **Gestationsspezifische Referenzbereiche des sFlt-1/PIGF-Quotienten.** Jeweils Median und Interquartilbereiche