



Leoni Matt, Olav Lapaire<sup>1</sup>

# Prognostische Merkmale der Präeklampsie

**Präeklampsie (PE) betrifft als eine der Hauptursachen für mütterliche und neonatale Sterblichkeit ca. 3 bis 8% aller schwangeren Frauen. Grundsätzlich charakterisiert durch Hypertonie und Proteinurie sind die Symptome und Befunde dieser schwangerschaftsspezifischen Erkrankung variabel und unspezifisch.**

Nachdem das Verständnis über die Imbalance von angiogenen und antiangiogenen Faktoren in der Pathogenese der PE zugenommen hat, berichten jüngere Arbeiten detailliert über die übermässige Produktion des plazentaren soluble fms-like Tyrosinkinase-1-Rezeptors (sFlt-1), eines Antagonisten des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), und erniedrigte Konzentrationen des Placental Growth Factor (PlGF). Die Berechnung des sFlt-1/PlGF-Quotienten kann als prognostisches Merkmal dienen, wurde bislang jedoch nicht als Screening-Test evaluiert. Trotz vielversprechenden Ergebnissen von Arbeiten zum sFlt-1/PlGF-Quotienten und den relativ tiefen Kosten der ELISA assays fehlt die Implementierung der Verwendung von sFlt-1, PlGF oder des Quotienten in offiziellen Leitlinien. Was die Entwicklung von neuen Biomarkern zur frühen Detektion der PE angeht, steht weiterhin primär das Aufdecken der Details der die Krankheit initiiierenden plazentaren Problematik im Vordergrund.

## Zeitpunkt des Auftretens, Verlauf

Der Zeitpunkt des Auftretens und der Verlauf der Präeklampsie (PE) reichen von der oft schweren und rasch progressiven frühen PE (vor 34 Schwangerschaftswochen) hin zur Spätmanifestation der Erkrankung rund um den Entbindungstermin. Bis zu drei Wochen postpartal muss man bei entsprechenden Hinweisen an eine PE denken. Unbehandelt sind die Verläufe fulminant mit epilepsieähnlichen Krampfanfällen. Komplikationen, die die Mütter betreffen, sind neben der

Eklampsie auch Gerinnungsstörungen, intrazerebrale Blutungen, Nierenfunktionsstörungen, Lungenödem sowie das HELLP-Syndrom mit Leberschädigung, Hämolyse und Thrombozytopenie. Die möglichen Komplikationen auf fetaler Seite liegen vor allem im Bereich der intrauterinen Wachstumsretardierung bis hin zum intrauterinen Fruchttod. Vor allem in Entwicklungsländern zeigt sich das Krankheitsbild nicht selten fatal mit Mortalitätsraten von bis zu 15%.

## Diagnostische Schwierigkeiten

Die klinische Präsentation und die Manifestationen der PE sind manchmal nicht auf Anhieb eindeutig dieser Erkrankung zuzuordnen und können verwirrend sein. Weiter ist die Messung und Quantifizierung der Proteinurie relativ unpräzise. Basierend auf Hypertonie und Proteinurie erreichen wir einen positiven prädiktiven Wert von ca. 30% für die Prognose PE-bedingter unerwünschter Outcomes. Zweifellos reichen also unsere herkömmlichen diagnostischen Standards nicht aus, um die PE und deren Diagnostik in ihrer gesamten Komplexität zu erfassen. Aufgrund dieser Schwierigkeiten in der korrekten Befundung unterstützen aktuellste Leitlinien auch die Diagnose der PE anhand der Hypertonie und gleichzeitiger Hinweise für maternale Organdysfunktionen, unabhängig von einer Proteinurie.

Betreffend Pathophysiologie postulieren die Hypothesen, dass die PE ihren Ursprung in einer gestörten Trophoblastinvasion in die mütterlichen Spiralarterien hat, also plazentarer Herkunft ist. Die verringerte Trophoblastinvasion mit unzureichendem Umbau der maternalen Spiralarterien und

konsekutiver plazentarer Perfusionsstörung führt schlussendlich zu einer generalisierten Endotheldysfunktion der maternalen Gefässe.

Einen wichtigen Teil zum Verständnis der Pathophysiologie beigetragen hat schliesslich die Unterteilung der PE in eine frühe (<34 Schwangerschaftswochen) und eine späte Form (>34 Schwangerschaftswochen). So scheint bei der oft fulminant verlaufenden earlyonset PE, die insgesamt etwa 20% aller Fälle ausmacht, die fetoplazentare Entität mit einer wesentlich gestörten Trophoblastinvasion in die Spiralarterien der hauptsächlich ätiologische Faktor zu sein. Messbar werden in diesen Fällen folglich erhöhte Widerstände in den maternalen Arteriae uterinae, oft kombiniert mit einer fetalen Wachstumsretardierung.

Bei der späten PE mit häufig milderer Ausprägung der klinischen Zeichen ist diese Theorie jedoch in Frage zu stellen. Hier scheint eine grundsätzlich fehlerhafte Differenzierung der Trophoblastzellen bedeutungsvoll zu sein. Die Messungen des kindlichen Wachstums und auch die fetomaternalen Dopplersonographie liegen in diesen Fällen oft länger im Normbereich.

Im Fall einer sich entwickelnden PE ist der lösliche VEGF-Rezeptor (sFlt-1) in erhöhten Konzentrationen vorhanden. Dies führt zu deutlich erniedrigten Serumspiegeln der angiogenen Wachstumsfaktoren VEGF und PlGF. Die erhöhte sFlt-1/PlGF-Ratio wird vor allem ab der zweiten Schwangerschaftshälfte messbar, nicht nur bei Patientinnen mit einer bestätigten PE, sondern auch bei Frauen mit intrauterin wachstumsretardierten Kindern oder intrauterinem Fruchttod.

<sup>1</sup> Dr. Leoni Matt und PD Dr. Olav Lapaire, Universitätsspital Basel, Frauenklinik, Basel, Schweiz

Es konnte nachgewiesen werden, dass die gestörte Balance der angiogenen und antiangiogenen Faktoren bei der early-onset Präeklampsie stärker ausgeprägt ist im Vergleich zu Schwangeren mit Komplikationen, die erst nach der 34. SSW einsetzen. Ausserdem besteht eine Korrelation zwischen der Ausprägung der Imbalance und der Schwere der klinischen Erkrankung. Die Veränderungen der angiogenen Faktoren lassen sich bereits vor dem Einsetzen der klinischen Symptome und somit vor der klinischen Manifestation der Erkrankung nachweisen.

### Zwei Gruppen

Grundsätzlich lassen sich aus der Literatur mögliche Anwendungen des sFlt-1/PlGF-Quotienten für zwei verschiedene Gruppen von Schwangeren ableiten: Frauen mit Anzeichen und Symptomen für eine PE und asymptotische Frauen mit hohem Risiko für die Entwicklung einer PE. Dabei schliesst ein sFlt-1/PlGF-Quotient  $< 38$  unabhängig vom Gestationsalter eine PE für mindestens eine Woche aus. Ans Gestationsalter angepasste Cutoffs des sFlt-1/PlGF-Quotienten von  $> 85$  (20 + 0 bis 33 + 6 Wochen) und  $> 110$  (34 + 0 Wochen bis zur Geburt) sind hingegen stark suggestiv für eine PE. In diesen Fällen kann eine Verlaufsmessung nach zwei bis vier Tagen sinnvoll sein.

Bei Frauen, die asymptomatisch sind, jedoch aufgrund ihrer Anamnese oder pathologischer Doppler der Arteriae uterinae als Hochrisiko-Schwangere eingestuft werden, kann die Bestimmung des sFlt-1/PlGF-Quotienten in der 24. bis 26. SSW vorgenommen werden. Die Nutzung des Quotienten kann hier helfen, das Management durch eine verbesserte Überwachung zu optimieren, ggf. eine Lungenreife einzuleiten, die Verlegung der Patientin an ein Zentrum zu planen oder eine interdisziplinäre Planung der Geburt vorzunehmen. Entscheidungen über eine notwendige Entbindung als schlussendlich einzige kurative Therapie werden natürlich nie allein auf Biomarkern basieren, sondern müssen immer im Zusammenhang mit bereits etablierten diagnostischen Verfahren und klinischer Präsentation getroffen werden.

### Ausblick

Die genauen Details, die die Entwicklung einer PE bereits im ersten Trimester initiieren, sind nicht lückenlos bekannt. Somit ist es derzeit unklar, ob und welche weiteren Biomarker hilfreich für die Diagnostik der PE sein könnten und mit welcher Strategie diese selektioniert und schliesslich detektiert werden können. Weiter unterschieden werden müsste wohl zwischen den beiden Formen der PE; ein früh durchgeführter Test zwischen der 11. und 13. SSW und additiv eine Testung, mit der zwischen der 30. und 33. SSW die Late-onset-Form detektiert werden kann. Die späte Testung mit dem sFlt-1/PlGF-Quotienten würde mit einer Falsch-positiv-Rate von ca. 5% praktisch alle Late-onset-Präeklampsien aufdecken. Diese machen mit ca. 80% den Grossteil aller Präeklampsien aus.

Korrespondenz:  
Leoni.Matt@usb.ch

## Facteurs pronostiques de la pré-éclampsie

Suite à une meilleure compréhension du déséquilibre entre facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques dans la pathogenèse de la pré-éclampsie (PE), de travaux de recherche plus récents font état en détail de la surproduction du récepteur soluble *fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) d'origine placentaire, un antagoniste du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), et de la diminution des concentrations du facteur de croissance placentaire (PlGF). Le calcul du ratio sFlt-1/PlGF peut servir de marqueur pronostique, mais il n'a jusqu'à présent pas été évalué comme test de dépistage. Malgré les résultats prometteurs de travaux réalisés sur le ratio sFlt-1/PlGF et les coûts relativement faibles des tests ELISA, le recours à l'utilisation du sFlt-1, du PlGF ou du ratio sFlt-1/PlGF n'est actuellement pas inclus dans les directives officielles. En ce qui concerne le développement de nouveaux biomarqueurs pour la détection précoce de la PE, la mise en évidence, en premier lieu, des détails de la problématique placentaire à l'origine de la maladie se trouve encore et toujours au premier plan.

### Referenzen

- Implementierung des sFlt-1/PlGF-Quotienten für die Prädiktion und Diagnose einer Präeklampsie bei Einlingsschwangerschaften: ein Leitfaden für die klinische Praxis, Internationale Konsensusgruppe zum Einsatz des sFlt-1/PlGF-Quotienten in der Schwangerschaft, Ultrasound Obstet Gynecol 2015;45:241–246, online veröffentlicht in der Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com), Ausgabedatum: 10.1002/uog.14799.
- Biomarker development for presymptomatic molecular diagnosis of preeclampsia: feasible, useful or even unnecessary? Sinuhe Hahn, Olav Lapaire and Nandor Gabor Than<sup>3</sup>, Expert Rev. Mol. Diagn. 15(6), 617–629 (2015) a.
- Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice, Opinion, Ultrasound Obstet Gynecol 2015;45:241–246, Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.14799.