

5/2018 Oktober

C 42058

gyn

Praktische Gynäkologie



omnimed
www.omnimedonline.de

Präeklampsie

Meltem Noori

Summary

Due to the fatal consequences of unspecified eclampsia in pregnancy care, the timely diagnosis of imminent pre-eclampsia, close follow-up and, where appropriate, initiation of therapeutic interventions are as important as the elimination of increased risk to avoid unnecessary intervention and distress of the pregnant woman. In addition to the blood pressure, urine and standard gestosis laboratory control, the measurement of the sFlt-1/PlGF ratio is currently available for diagnostics, which can be used not only as a diagnostic marker but also for follow-up. The significance, indication and assessment of this biomarker will be illustrated by case studies and put into relation to daily practice.

Keywords

Pre-eclampsia, arterial hypertension, sFlt-1/PlGF.

Zusammenfassung

Aufgrund der fatalen Folgen einer nicht rechtzeitig behandelten Eklampsie im Rahmen der Schwangerschaftsbetreuung ist die zeitgerechte Diagnostik einer drohenden Präeklampsie, die engmaschige Verlaufsbeurteilung und gegebenenfalls die Einleitung therapeutischer Maßnahmen ebenso wesentlich wie der Ausschluss eines erhöhten Risikos, um unnötige Maßnahmen und eine Belastung der Schwangeren zu vermeiden. Zur Diagnostik steht aktuell zusätzlich zur Blutdruck-, Urin- und Standardgestoselaborkontrolle die Messung des sFlt-1/PlGF-Quotienten

zur Verfügung, welcher nicht nur als diagnostischer Marker, sondern auch zur Verlaufskontrolle einsetzbar ist. Die Bedeutung, Indikation und Beurteilung dieses Biomarkers wird anhand von Fallbeispielen dargestellt und in den Bezug zur täglichen Praxis gesetzt.

Schlüsselwörter

Präeklampsie, arterielle Hypertonie, sFlt-1/PlGF-Quotient.

Einleitung

Bei zirka 5% aller Schwangeren treten hypertensive Schwangerschaftserkrankungen auf. Dabei hat die Präeklampsie in Deutschland eine Inzidenz von zirka 2%. Ungeachtet der geringen Inzidenz sind die Komplikationen der Präeklampsie mit fetaler Wachstumsrestriktion und Frühgeburtlichkeit sowie die maternale Gefährdung durch Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, hämatologische Veränderungen oder neurologische Beschwerden auf lange Sicht verheerend und nicht zu unterschätzen. Die Präeklampsie zählt zu den häufigsten Todesursachen bei Müttern in Deutschland (ca. 10–15%).

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Zu den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen zählen die chronische Hypertonie, die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH), die Präeklampsie und die Pfropfpräeklampsie.

Die chronische Hypertonie besteht bereits präkonzeptionell oder wird in der

ersten Schwangerschaftshälfte (≤ 20 . Schwangerschaftswoche [SSW]) diagnostiziert. Wohingegen die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) durch das Auftreten von Blutdruckwerten $\geq 140/90$ mm/Hg ohne Proteinurie nach der abgeschlossenen 20. SSW bei einer zuvor normotensiven Schwangeren definiert ist.

Die Präeklampsie manifestiert sich klinisch ebenfalls ab der 20. SSW. Neben der Hypertonie ($RR \geq 140/90$ mm Hg) ist die Proteinurie (≥ 300 mg/24 Std. oder ≥ 30 mg/mmol Protein-Kreatinin-Quotient im Spontanurin) maßgebend. Der Zeitpunkt des Auftretens sowie der Schweregrad der Präeklampsie haben eine ausgeprägte prognostische Relevanz.

Ätiologie und Pathogenese der Präeklampsie

Die Ätiologie und die Pathogenese der Präeklampsie sind multifaktoriell. Bekannt sind immunologische, vaskuläre und genetische Effekte, die zu einer Beeinflussung der plazentaren Expression von »soluble Fms-like Tyrosinkinase-1« (sFlt-1) und »Placental Growth Factor« (PlGF) führen (1–3).

Der PlGF ist Teil der pro-angiogenetischen Faktoren. Er stimuliert die Gefäßneubildung und gewährleistet damit eine ausreichende Versorgung des Feten. Bei einer präeklampsischen Plazenta wird der Anti-Angiogenese-Faktor sFlt-1 exzessiv produziert.

Aufgrund der starken Bindungsaffinität von sFlt-1 zu freiem PlGF nimmt die Konzentration von freiem PlGF ab. Dadurch entsteht eine Dysbalance dieser gefäßaktiven Substanzen (Abb. 1 u. 2).

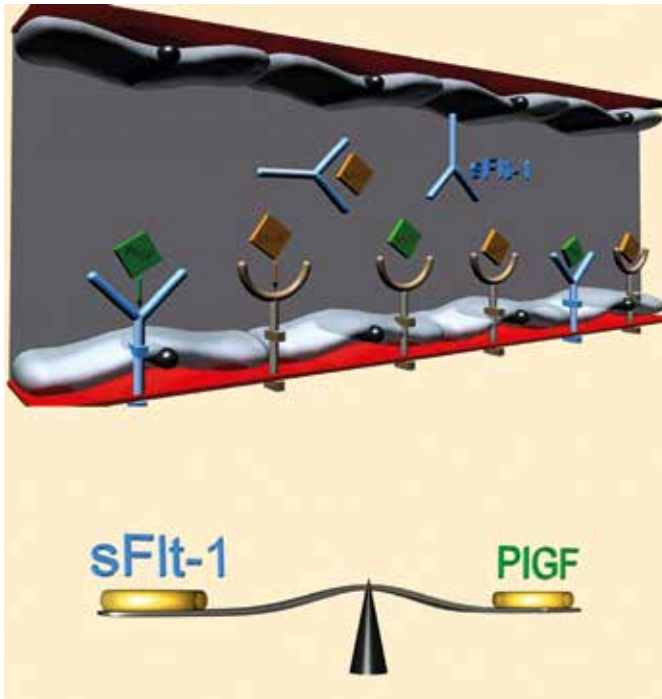


Abb. 1: Normale Schwangerschaft. Ungestörte endotheliale Funktion. sFlt-1/PlGF-Quotient niedrig, Angiogenese (© S. Noori)

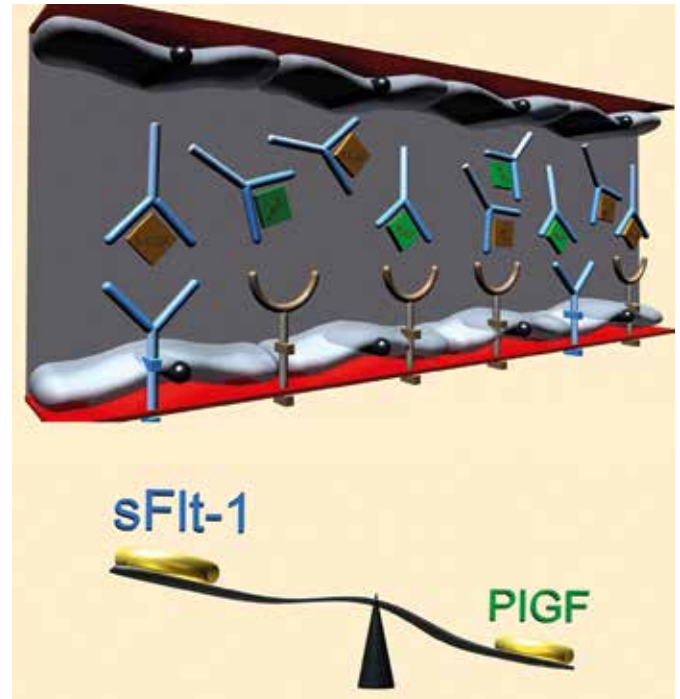


Abb. 2: Präeklampsie. Endotheliale Dysfunktion. sFlt-1/PlGF-Quotient hoch, Antiangiogenese (© S. Noori)

Die pro-angiogenetische Wirkung von PlGF wird somit neutralisiert und die Versorgung des Feten durch die konsekutive plazentare Minderperfusion gefährdet (4). Die daraus ebenfalls resultierende maternale Endothelaktivierung beziehungsweise Dysfunktion führen zu den bekannten Symptomen der Präeklampsie mit Hypertonie und Proteinurie (4–6).

Klinische Diagnostik der Präeklampsie

Der bisherige Goldstandard der klinischen Diagnostik beinhaltet die Blutdruckmessung und den Nachweis einer Proteinurie in Kombination mit der Anamnese durch Erhebung von Risikofaktoren, wie Adipositas, bereits stattgehabte Präeklampsie in einer früheren Schwangerschaft, Diabetes, mütterliches Alter, Mehrlingsschwangerschaften etc. (7–9).

Eine klare Diagnosestellung und die präzise Abgrenzung der Präeklampsie zu den anderen Formen der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen ist

durch diese Diagnostik oftmals nicht möglich. Zum einen spiegelt dieses Vorgehen nur ungenügend die Klinik der Präeklampsie wider und zum anderen erhält man keine Erkenntnisse über die wahrscheinliche Dynamik der Erkrankung für die einzelne Patientin (1). Mit den Biomarkern sFlt-1 und PlGF sowie der Berechnung des sFlt-1/PlGF-Quotienten wird die Prognose und Diagnose der Präeklampsie beziehungsweise die Differenzialdiagnose der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen deutlich verbessert.

In Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der Erhöhung der maternalen sFlt-1-Konzentration (und damit einhergehend einer Erhöhung des sFlt-1/PlGF-Quotienten) und dem Auftreten einer Präeklampsie gezeigt werden. Zudem konnte bei Patientinnen mit chronischer Hypertonie und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie verglichen mit präeklampsischen Patientinnen ein signifikant erniedrigter Quotient ermittelt werden (5, 10, 11). Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass die enorme Expression des sFlt-1 bei einer präeklampsischen Plazenta bereits Wochen vor der klinischen Ma-

nifestation der Erkrankung erkennbar ist (5, 12–15).

Die Messung des sFlt-1/PlGF-Quotienten zeigt, dass in der frühen Gestationsphase (bis zur 33 + 6 SSW) bei einem Wert ≥ 85 und in der späten Gestationsphase (ab 34 + 0 SSW) bei einem Wert ≥ 110 mit einer sehr großen Wahrscheinlichkeit eine Präeklampsie (Spezifität $> 95\%$) auch bei noch fehlender Symptomatik auftreten wird.

Zudem konnte ermittelt werden, dass die Höhe des Quotienten oberhalb der Cut-off-Grenze einen direkten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer möglichen Prolongation der Schwangerschaft besitzt (10, 16–19).

Bei einem Quotient < 38 kann mit einem negativ-prädiktiven Vorhersagewert von 99,1% das Vorliegen einer Präeklampsie ausgeschlossen werden.

Liegt der Wert des Quotienten zwischen 38 und 85 beziehungsweise 110, ist davon auszugehen, dass für die Patientin ein erhöhtes Risiko besteht, innerhalb der nächsten vier Wochen eine Präeklampsie zu entwickeln (positiv-

prädiktiver Vorhersagewert 38,6%). Ein engmaschiges Monitoring ist dann anzuraten (20, 21).

Bei einer bereits bekannten Präeklampsie gibt der sFlt-1/-PIGF-Quotient wertvolle Hinweise sowohl zur Ausprägung der Erkrankung als auch zur Kurzzeitprognose und unterstützt letztendlich damit das klinische Management. Unnötige Hospitalisierung der Schwangeren und auch zum Teil ungerechtfertigte iatrogene Frühgeburten sind durch das Monitoring des sFlt-1/PIGF-Quotienten besser steuerbar (22).

Fallbeispiele

Die folgenden Fallbeispiele demonstrieren den Einsatz des Präeklampsie-markers sowie dessen klinische Relevanz in unserer Klinik.

Fall 1

Eine 31-jährige Erstgravida in der 32 + 5 SSW stellte sich nach ihrer Vorsorge auf Anraten ihres Gynäkologen bei uns im Notdienst vor. In der Praxis wurde eine Proteinurie und das Vorliegen von Beinödemen festgestellt.

Die Anamnese der Patientin war blande. Der Schwangerschaftsverlauf war bis auf die letzten Tage, in denen sich zunehmende Beinödeme entwickelten zusammen mit dem subjektiven Gefühl, vermindert Urin auszuscheiden, unauffällig.

Die Patientin selbst zeigte ansonsten keinerlei Symptome wie etwa Kopfschmerzen, Augenflimmern oder Oberbauchschmerzen. Bei der Erstvorstellung präsentierte die Patientin Blutdruckwerte um 120/80 mm/Hg, im Urin-Stix war Eiweiß zweifach positiv. Sonografisch konnten ein Fetus im Bereich der 14. Perzentile und eine normwertige Fruchtwassermenge festgestellt werden. Das Kardiotokogramm (CTG) war nach »Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique« (FIGO) unauffällig.

Tabelle	
Gestoselabor (nach: 015/018 – S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen, aktueller Stand: 12/2013)	
Testung	Pathologischer Wert
Hämoglobin	> 13 g/dl = > 8,0 mmol/l
Hämatokrit	> 38%
Thrombozyten	< 100 10 ³ /µl En progredienter Abfall der Thrombozyten muss (auch im Normwertbereich) innerhalb weniger Stunden kontrolliert werden (Cave: HELLP-Syndrom, DIG)
GPT (ALT)	Anstieg über Normbereich
GOT (AST)	Anstieg über Normbereich
LDH	Anstieg über Normbereich
Bilirubin (indirekt)	> 1,2 mg/dl = > 20,5 µmol/l
Harnsäure	> 5,9 mg/dl = 350 µmol/l
Kreatinin	≥ 0,9 mg/dl = 79,6 µmol/l
Eiweiß im Urin	≥ 300 mg/24 h
Haptoglobin	Abfall unter Normbereich
Andere Blutgerinnungstests	(z.B. rapider D-Dimer-Anstieg (Hinweis für DIG))
PIGF	Abfall unter gestationsaltersspezifischen Normwert
sFlt-1/PIGF-Quotient	> 85 (≤ 34. SSW)/> 110 (> 34. SSW)
DIG = disseminierte intravasale Gerinnung; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; ALT = Alanin-Aminotransferase; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; AST = Aspartat-Aminotransferase; PIGF = »Placental Growth Factor«; sFlt-1 = »soluble Fms-like Tyrosinkinase-1«	

Das Gestoselabor (Tab.) war zunächst unauffällig, der sFlt-1-Quotient stand noch aus.

Da die Patientin zu diesem Zeitpunkt beschwerdefrei war, wurde sie nach Aufklärung über Prodromalsymptome sowie dem Hinweis auf die Möglichkeit der jederzeitigen Wiedervorstellung in unserer Klinik einvernehmlich in die ambulante Betreuung (mit Anbindung an uns) entlassen. Am selben Abend

wurde ein sFlt-1/PIGF-Quotient von 176 gemessen.

Zwei Tage später wurde die Patientin nochmals zur Re-Evaluation der Gesamtsituation einbestellt. Im Vergleich zur Erstvorstellung klagte die Patientin jetzt zusätzlich über steigende Blutdruckwerte, die sie nach unserer Ordination zu Hause regelmäßig kontrolliert hatte. Die nun vorliegende Hypertonie konnte bei uns bestätigt werden.

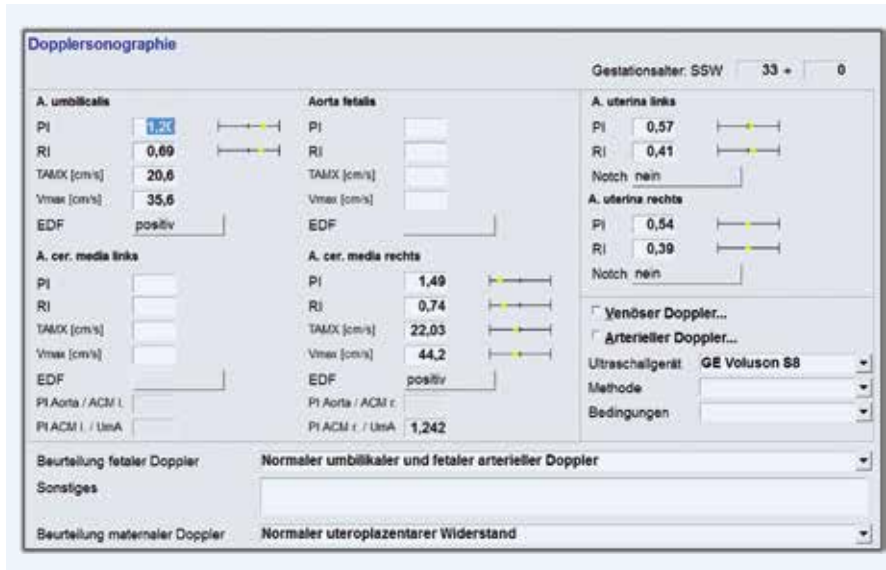


Abb. 3: Fall 1. Doppler bei Wiedervorstellung (33 + 0 SSW)

Die mehrfachen Blutdruckkontrollen ergaben Werte im Mittel um die 140/100 mm/Hg. Im Urin-Stix war Eiweiß nun dreifach positiv. Eine nochmalige sonografische Kontrolle zeigte einen »Small for Gestational Age« (SGA)-Feten im Bereich der 10. Perzentile mit unauffälligem Doppler und normwertiger Fruchtwassermenge. Das CTG war ebenso wie das Gestoselabor unauffällig, der sFlt-1/PlGF-Quotient lag stabil bei 166. Es wurde die Aufnahme-diagnose einer Präeklampsie mit SGA in der 33 + 0 SSW gestellt.

Die fetomaternalen Überwachung beinhaltete die tägliche Gewichtskontrolle, regelmäßige Blutdruckmessungen, Bilanzierung der Patientin, regelmäßige



Abb. 4: Fall 1. Arteria-cerebri-media-Doppler (33 + 0 SSW)



Abb. 5: Fall 1. Arteria-umbilicalis-Doppler (33 + 0 SSW)

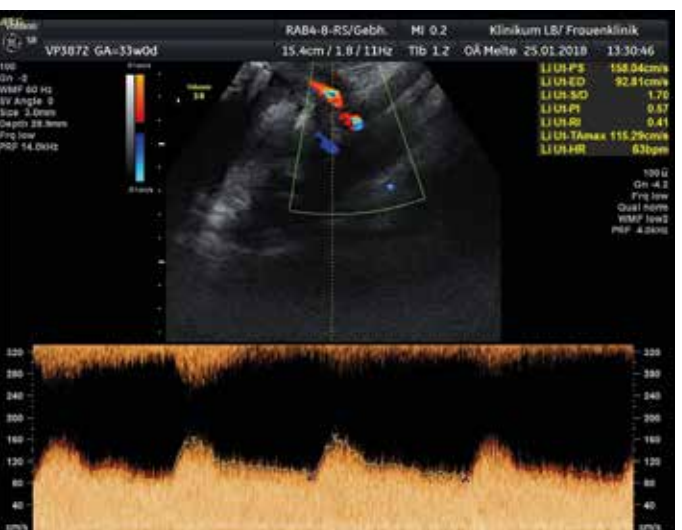


Abb. 6a und b: Fall 1. Arteria-uterina-Doppler (33 + 0 SSW)

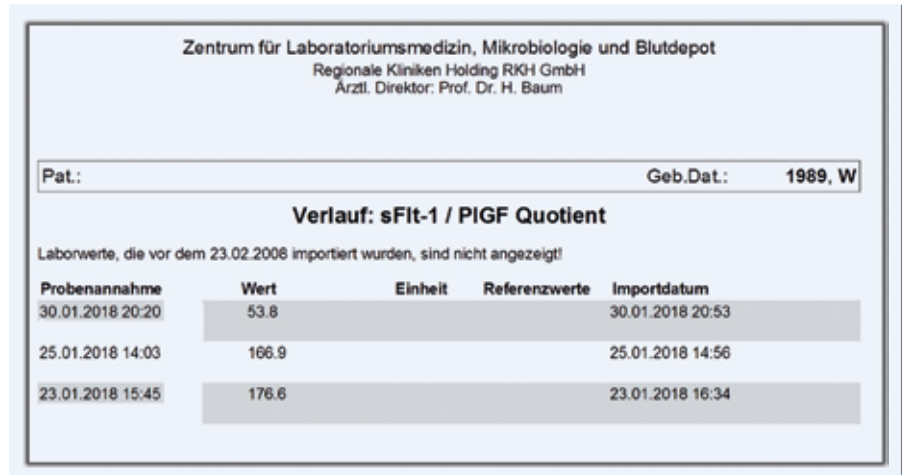
Kontrollen des Gestoselabors inklusive Präeklampsie marker sowie die in unserer Klinik übliche Eklampsieprophylaxe per Magnesiumsulfat-Infusion. Eine antihypertensive Behandlung wurde mit α -Methyldopa gestartet. Die »Respiratory Distress Syndrome« (RDS)-Prophylaxe wurde bei drohender Frühgeburtlichkeit mit 2 x 12 mg Dexamethason im Abstand von 24 Stunden durchgeführt. Die Kinderklinik wurde über die Aufnahme der präeklampsischen Patientin informiert.

Während des stationären Aufenthalts war der Blutdruck (im Mittel 130/90 mmHg) unter den oben genannten Maßnahmen stabil, jedoch nahmen die Ödeme an den Extremitäten außerordentlich zu. Die Patientin zeigte eine Negativbilanz, neurologisch waren die Reflexe gesteigert und sie berichtete von zunehmendem Unwohlsein und innerer Unruhe. Das mehrfach kontrollierte Gestoselabor sowie die CTGs waren stets im Normbereich. Wir standen in ausführlichen Gesprächen im regelmäßigen Austausch mit der sich verständlicherweise sorgenden Patientin.

Nach weiteren zwei Tagen entschieden sich die diensthabenden Kollegen nach Abschluss der RDS-Prophylaxe und bei deutlicher klinischer Verschlechterung der Schwangeren zur primären Sectio caesarea in der 33 + 2 SSW.

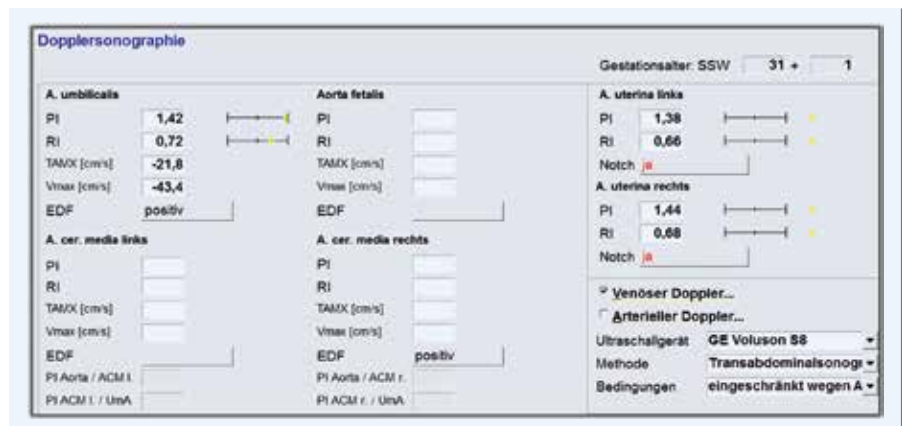
Es wurde ein 1.680 g schwerer Junge (APGAR 10/10/10, NapH 7,35) aus Schädellage geboren. Der Operationsverlauf gestaltete sich komplikationslos. Postoperativ stiegen die Blutdruckwerte im Verlauf trotz antihypertensiver Therapie und Eklampsieprophylaxe mit Magnesiumsulfat weiter an mit Maximalwerten von bis zu 180/115 mm/Hg. Eine kurzfristige Senkung bei sehr hohen Blutdruckwerten erfolgte durch Nifedipin-Gabe. Parallel hierzu wurde die antihypertensive Therapie durch Metoprolol erweitert.

Die Patientin wurde am 5. Tage post-sectionem mit Blutdruckwerten um 150/100 mm/Hg auf Wunsch und bei



Probenannahme	Wert	Einheit	Referenzwerte	Importdatum
30.01.2018 20:20	53.8			30.01.2018 20:53
25.01.2018 14:03	166.9			25.01.2018 14:56
23.01.2018 15:45	176.6			23.01.2018 16:34

Abb. 7: Fall 1. Gesamtüberblick für den Quotienten



Parameter	Value
A. umbilicalis PI	1,42
A. umbilicalis RI	0,72
A. umbilicalis TAMX [cm/s]	-21,8
A. umbilicalis Vmax [cm/s]	-43,4
A. umbilicalis EDF	positiv
A. uterina links PI	1,38
A. uterina links RI	0,66
A. uterina rechts PI	1,44
A. uterina rechts RI	0,68

Abb. 8: Fall 2. Doppler am Aufnahmetag (31 + 1 SSW)

Wohlbefinden in die ambulante Weiterbetreuung entlassen. Das Gestoselabor war immer unauffällig. Der letzte sFlt-1/PIGF-Quotient lag bei 53.

Bei dieser Patientin ist anzunehmen, dass der sFlt-1/PIGF-Quotient bereits vor Beginn der Symptomatik und auch vor der Vorstellung in unserer Klinik vermutlich bereits wochenlang erhöht war.

Obwohl die Patientin bei der Erstvorstellung nicht die klassischen Kriterien einer Präeklampsie erfüllte, erfolgte in unserer Klinik die Bestimmung des sFlt-1/PIGF-Quotienten. Entsprechende Maßnahmen wurden bei deutlich über dem Cut-off liegendem Wert eingeleitet. Wir konnten mit Hilfe des sFlt-1/PIGF-Quotienten schnell und präzise die Diagnose Präeklampsie sichern, ebenso korrelierte die Höhe des Quo-

tienten mit dem weiteren Krankheitsverlauf der Patientin.

Fall 2

Eine 36-jährige Erstgravida in der 31 + 1 SSW stellte sich bei intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR) des Feten und einem pathologischen maternalen Doppler zur Kontrolle vor. Zu vor wurden bereits mehrfach Wachstums- und Dopplerkontrollen beim niedergelassenen Kollegen durchgeführt. Bei nun abflachendem Wachstum des Feten wurde der Patientin die Vorstellung in unserer Klinik angeraten. Die Patientin bot mehrere Risikofaktoren: neben der essenziellen Hypertonie hatte die Patientin eine Adipositas (»Body Mass Index« [BMI] 38,5) und einen diätetisch eingestellten Gestationsdiabetes. Die Familienanamnese war blande.

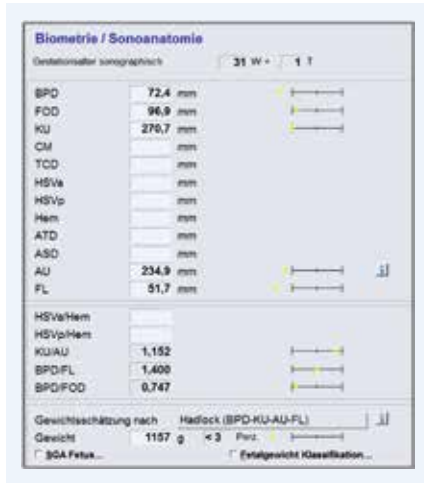


Abb. 9: Fall 2. Fetometrie am Aufnahme-tag (31 + 1 SSW)

Eine antihypertensive Therapie wurde bereits Wochen vorher durch den niedergelassenen Kollegen eingeleitet. Zuletzt erhielt die Patientin α -Methyldopa und zusätzlich Metoprolol. Beide Medikamente wurden in Höchstdosierung eingenommen. Unter dieser Therapie hatte die Patientin stabile Blutdruckwerte um 140/100 mm/Hg. Die Patientin war im gesamten Schwangerschaftsverlauf beschwerdefrei.

Sonografisch wurde die fetale Wachstumsretardierung mit einem Schätzgewicht < 3. Perzentile bestätigt. Der maternale Doppler zeigte eine bilaterale hochpathologische uterine Perfusion mit »Notching«. Die umbilikale Perfusion und die Fruchtwassermenge waren unauffällig. Laborchemisch wurde ein unauffälliges Gestoselabor diagnostiziert, der sFlt-1-Quotient betrug 376.

Nachdem mit der Patientin die Risikofaktoren der Situation besprochen worden waren, erfolgte die stationäre Aufnahme mit der Diagnose einer Pfropfpräeklampsie mit IUGR in der 32. SSW. Eine primäre Sectio caesarea wurde nach Rücksprache mit der Kinderklinik vier Tage später geplant.

Wie bei der vorherigen Patientin beinhalteten die feto-maternale Überwachungen die tägliche Gewichtskontrolle, regelmäßige Blutdruckmessungen, die Bilanzierung der Patientin, regelmäßige Gestoselabor-Kontrollen sowie

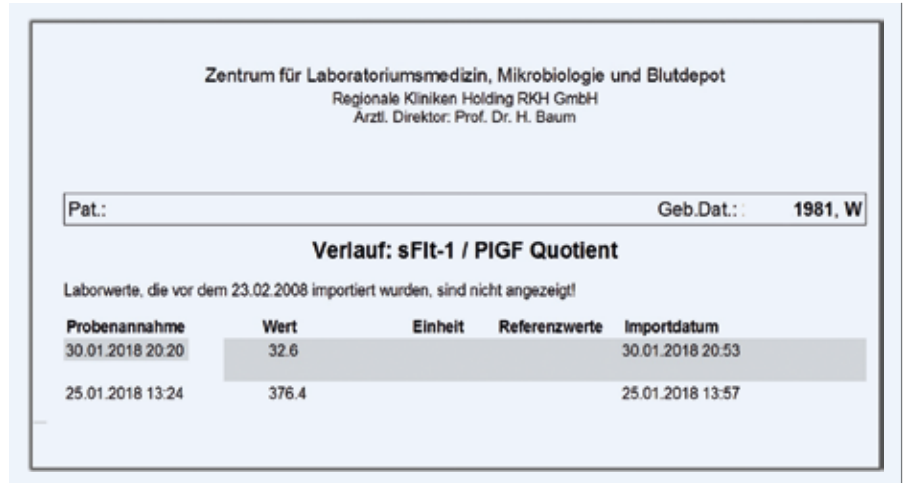


Abb. 10: Fall 2. Gesamtüberblick für den Quotienten

die in unserer Klinik übliche Eklampsieprophylaxe mit Magnesiumsulfat-Infusion.

Die antihypertensive Behandlung wurde mit α -Methyldopa und Metoprolol in bestehender Dosierung fortgesetzt. Die RDS-Prophylaxe wurde bei drohender Frühgeburtlichkeit mit 2 x 12 mg Dexamethason im Abstand von 24 Stunden durchgeführt. Die CTG-Kontrollen waren stets unauffällig. Im stationären Aufenthalt stieg der Blutdruck auf Werte um 190/110. Zudem war der Blutdruck phasenweise therapierefraktär auf Nifedipin.

Am dritten Tag nach Aufnahme meldete sich die Patientin mit zunehmender innerer Unruhe, Übelkeit und Oberbauchschmerzen. Diese klinische Symptomatik nahm im Verlauf des Tages zu. Laborchemisch bestätigte sich der Verdacht auf ein beginnendes HELLP-Syndrom – sowohl durch einen Abfall der Thrombozyten von 237 auf 120 $10^3/\mu\text{l}$ als auch durch eine Erhöhung der Alanin-Amino-Transferase (ALAT) auf das vierfache des Normwerts und durch den Anstieg der Laktat-Dehydrogenase (LDH).

Die primäre Sectio caesarea wurde aufgrund dieser Entwicklung noch am selben Tag durchgeführt. Es wurde ein 1.210 g schweres Mädchen (APGAR 9/6/6, NapH 7,27) aus Schädellage geboren.

Nach der komplikationslosen Operation wurde die Patientin zur postoperativen Überwachung auf die »Intermediate Care Station« (IMC) verlegt. Auf der IMC wurde die bisherige antihypertensive Therapie durch die zusätzliche Gabe von Nifedipin-Retard-Kapseln erweitert. Bereits am nächsten Tag konnte die Patientin bei Wohlbefinden sowie relativ stabilen Blutdruckwerten um die 130/70 mm/Hg und rückläufigen Laborwerten auf die Normalstation verlegt werden. Der sFlt-1/PlGF-Quotient zwei Tage post sectionem lag bei 32. Die Patientin konnte am siebten Tag nach der Sectio caesarea bei Wohlbefinden in die ambulante Weiterbetreuung entlassen werden. Das Kind entwickelte sich zeitentsprechend unauffällig.

Dieser Fall war sehr speziell, da die Patientin klinisch bis auf den erhöhten Blutdruck, der bereits vor der Schwangerschaft bestand, keinerlei Symptome zeigte. Zum Zeitpunkt der Vorstellung konnte dopplersonografisch nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Wachstumsrestriktion (IUGR) nicht durch die ausgeprägte antihypertensive Behandlung verschuldet war.

Da die Patientin für die Entwicklung einer Präeklampsie zusätzlich zu den anamnestischen Risikofaktoren (Adipositas und chronische Hypertonie) schwangerschaftsassozierte Risiken (bilaterales »Notching«/erhöhter »Re-

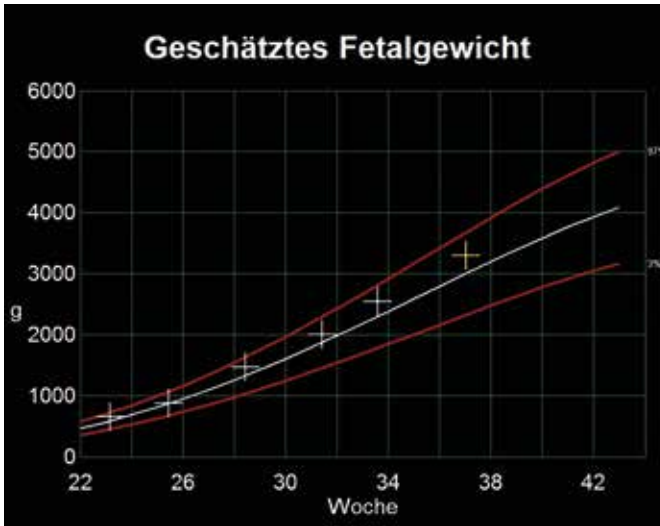


Abb. 11: Fall 3. Fetales Schätzwert im Verlauf der Schwangerschaft

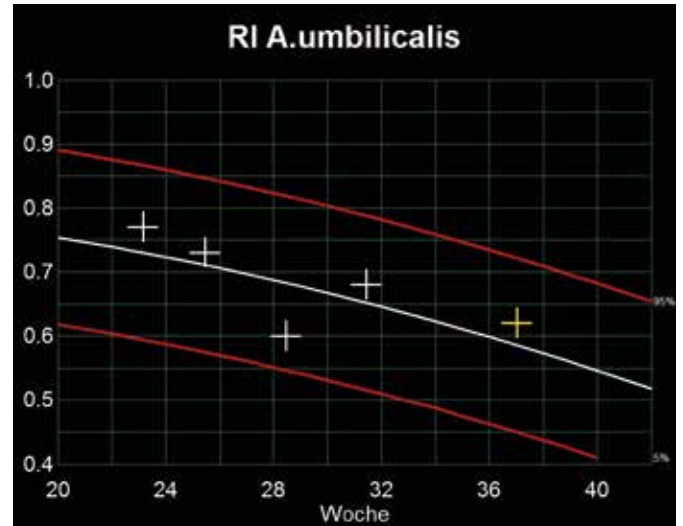


Abb. 12: Fall 3. Arteria-umbilicalis-Doppler im Verlauf der Schwangerschaft

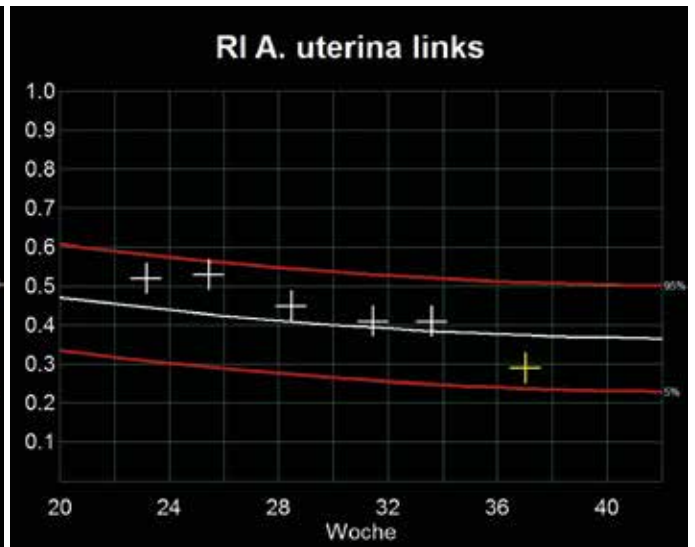
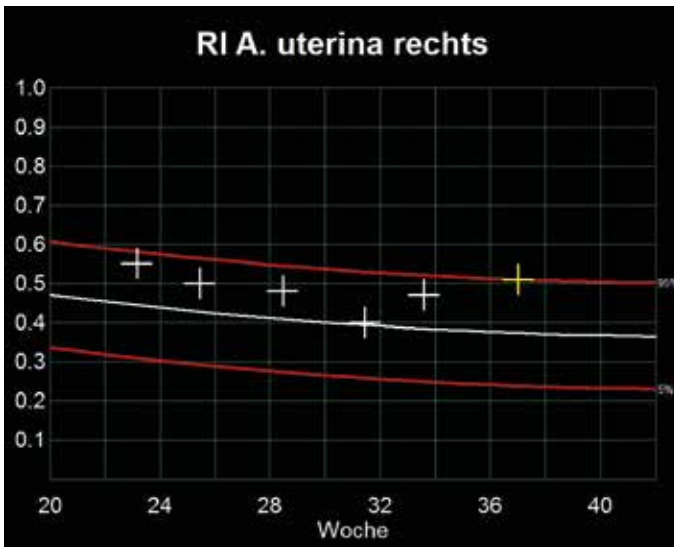


Abb. 13a und b: Fall 3. Arteria-uterina-Doppler im Verlauf der Schwangerschaft

sistance Index« [RI]/»Pulsatility Index« [PI] der Arteria uterina nach der 24. SSW persistierend und Gestationsdiabetes) bot, wurde die Bestimmung des sFlt-1/PlGF-Quotienten neben dem Routine-Gestoselabor durchgeführt.

Mit dem Wissen, dass der Quotient bei schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und bei chronisch vorbestehender Hypertonie stets unter dem Cut-off-Wert von 85 liegt, konnte bei dieser Patientin bei einem Ergebnis von 376 sicher von einer Präeklampsie beziehungsweise Pfortpräeklampsie ausgegangen werden. Zu dem korrelierte der ausgeprägt hohe sFlt-1/PlGF-Quotient

mit dem rasanten Krankheitsverlauf. Was sich bei dieser Patientin durch den therapierefraktären Hypertonus, den Prodromalsymptomen und den rapiden Laborveränderungen zeigte. Die Messung des sFlt-1/PlGF-Quotienten war wieder einmal zur Präzisierung der Diagnose sowie für die Prognoseeinschätzung in unserer klinischen Routine unterstützend.

Fall 3

Eine 29-jährige II. Gravida, I. Para in der 23 + 1 SSW stellte sich zur Dopplerkontrolle vor. In der letzten Schwangerschaft drei Jahre zuvor entwickelte

die Patientin eine schwere Präeklampsie, sodass damals in der 37 + 6 SSW bei vorzeitiger Lösung der Plazenta eine Notsectio caesarea durchgeführt werden musste. Die weitere Anamnese der Patientin war unauffällig.

Die Patientin war aufgrund der oben genannten Vorgeschichte in der aktuellen Schwangerschaft sehr besorgt. Der bisherige Schwangerschaftsverlauf gestaltete sich unauffällig. Bis zur 12. SSW hatte die Patientin Acetylsalicylsäure (ASS) 100 eingenommen. Die zu Hause regelmäßig von der Patientin gemessenen Blutdruckwerte waren unauffällig aufgelistet. Im Mutterpass wa-

Zentrum für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Blutdepot
Regionale Kliniken Holding RKH GmbH
Arztl. Direktor: Prof. Dr. H. Baum

Pat.: _____ Geb.Dat.: **1987, W**

Verlauf: sFlt-1 / PIGF Quotient

Laborwerte, die vor dem 23.02.2008 importiert wurden, sind nicht angezeigt!

Probenannahme	Wert	Einheit	Referenzwerte	Importdatum
21.08.2017 10:04	30.4			21.08.2017 10:51
13.07.2017 12:24	6.2			13.07.2017 12:51
22.06.2017 12:53	9.2			22.06.2017 13:53
16.05.2017 16:09	10.4			16.05.2017 17:06
26.02.2014 12:38	122.6			26.02.2014 14:18

Abb. 14: Fall 3. Gesamtüberblick für den Quotienten

Auftraggeber Probenartname	Referenzbereich	Einheit								
			10.03.2017 16:55	22.03.2017 13:42	22.06.2017 12:53	13.07.2017 12:54	13.07.2017 12:51	21.08.2017 10:51	21.08.2017 10:51	
Schwangerschaftsvorsorge										
sFlt-1		pg/ml	2307.0		2348.0		2563.0		5171.0	
PIGF (Human Plazentares Wachstumsfaktor)		pg/ml	220.9		254.3		412.3		199.9	
sFlt-1/PIGF Quotient			10.4		9.2		6.2		30.4	

Abb. 15: Fall 3. Gesamtüberblick für den Quotienten (Verlauf von 3 Jahren)

ren die kontrollierten Urinbefunde ebenfalls unauffällig.

Die Dopplersonografie an diesem Tag war maternal und fetal unauffällig, die Plazenta sowie die Fruchtwassermenge war ebenfalls unauffällig und es zeigte sich ein zeitgerecht entwickelter Fetus. Das Gestoselabor war normwertig. Der sFlt-1/PIGF-Quotient betrug 10.4. Fünf Wochen später (jetzt 28 + 3 SSW) wurde die Patientin erneut zur Kontrolle einbestellt. Weiterhin war die Patientin klinisch unauffällig, die Blutdruckwerte und der Urinbefund im Normbereich. Nochmals konnte ein zeitgerecht entwickelter und dopplersonografisch unauffällig versorgter Fetus festgestellt werden.

Alle Gestoseparameter waren im Normbereich, der sFlt-1/PIGF-Quotient betrug diesmal 9.2. Die Wieder Vorstellung bei uns erfolgte auf Wunsch der Patientin (jetzt 31 + 3 SSW) zirka einen Monat später. Alle Befunde waren unverändert im Normbereich, auch der sFlt-1/PIGF-Quotient (6.2). Die letzte Kontrolle wurde auf ei-

nen Termin vier Wochen später festgelegt.

An diesem Tag war die Patientin bereits in der 37 + 0 SSW und hatte leichte Senkwehen. Alle durchgeführten Untersuchungen waren wie bisher stets unauffällig. Der sFlt-1/PIGF-Quotient lag weiterhin im Normbereich mit 30.4. Die aufkommenden Ängste unter den Senkwehen veranlassten uns, die bereits geplante Sectio caesarea noch am selben Abend durchzuführen. Um 19.33 Uhr konnte ein vitales, 3.100 g schweres Mädchen (APGAR 10/10/10, NapH 7,38) aus Schädellage geboren werden. Der operative und postoperative Verlauf gestaltete sich für beide unauffällig. Die Patientin und das Neugeborene konnten am dritten Tag nach Sectio caesarea bei Wohlbefinden in die ambulante Betreuung entlassen werden.

Speziell in diesem Fallbeispiel konnte neben dem Einsatz der konventionellen Diagnostik, die intensive laborchemische (Gestoselabor und sFlt-1/PIGF-Quotient) und dopplersonografische

Betreuung der Schwangeren, eine diagnostische Präzision (Ausschluss einer Präeklampsie und eines HELLP-Syndroms) und damit eine adäquate Beruhigung der Patientin gewährleisten.

Fazit

An unserer Klinik gehört – insbesondere bei Risikoschwangeren – der Einsatz der Präeklampsie marker zur Routine.

Der sFlt-1/PIGF-Quotient ermöglicht uns, neben den konventionellen diagnostischen Maßnahmen, die relativ unspezifisch sind, die Präeklampsie präzise zu erkennen und das Präeklampsierisiko abzuschätzen. Außerdem prognostiziert es uns aus der Höhe des Quotienten die Dynamik einer Präeklampsie.

Wir setzen diesen sFlt-1/PIGF-Quotienten nicht nur zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung der hypertensiven Erkrankungen ein, sondern vielmehr zur erfolgreichen Überwachung unserer präeklampsischen Patientin, um die perinatale Mortalität und Morbidität sowohl für die Mutter als auch beim Feten reduzieren zu können.

Letztendlich gewährleistet uns dieser Quotient eine optimale Betreuung der Risikoschwangeren, deshalb ist dieser Parameter in der Perinatalogie unverzichtbar geworden.

Literatur

- Verloren S, Stepan H, Dechend R (2012): Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. Clin Sci (Lond) 122 (2), 43–52
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M (2005): Pre-eclampsia. Lancet 365 (9461), 785–799
- Duley L (2009): The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol 33 (3), 130–137
- Hagmann 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 (5), 837–845

5. 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 (7), 672–683
6. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Selke 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
7. Duckitt K, Harrington D (2005): Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 330 (7491), 565
8. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). (2010): Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. RCOG Press, London, August
9. Roberts JM, August PA, Bakris G, Barton JR, Bernstein IM, Druzin M, Gaiser RR, Granger JP, Jeyabalan A, Johnson DD, Karumanchi S, Lindheimer M, Owens MY, Saade GR, Sibai BM, Spong CY, Tsigas E, Joseph GF, O'Reilly N, Politzer A, Son S, Ngaiza K (2013): Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 122 (5), 1122–1131
10. Verlohren 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 (1), 58.e1–8. Epub 2011 Jul 30
11. Rolfo A, Attini R, Nuzzo AM, Piazzese A, Parisi S, Ferraresi M, Todros T, Piccoli GB (2013): Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney Int* 83 (1), 177–181
12. Stepan H, Unversucht A, Wessel N, Faber R (2007): Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension* 49 (4), 818–824
13. Hertig A, Berkane N, Lefevre G, Toumi K, Marti HP, Capeau J, Uzan S, Rondeau E (2004): Maternal serum sFlt1 concentration is an early and reliable predictive marker of preeclampsia. *Clin Chem* 50 (9), 1702–1703
14. McKeeman GC, Ardill JE, Caldwell CM, Hunter AJ, McClure N (2004): Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *Am J Obstet Gynecol* 191 (4), 1240–1246
15. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, Kim GJ, Kim MR, Espinoza J, Bujold E, Gonçalves L, Gomez R, Edwin S, Mazor M (2005): Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 17 (1), 3–18
16. Verlohren 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
17. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren 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 (7), 911–919
18. Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, Escribano D, Denk B, Galindo A (2014): Uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio: prognostic value in early-onset preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 43 (5), 525–532
19. Álvarez-Fernández I, Prieto B, Rodríguez V, Ruano Y, Escudero AI, Álvarez FV (2014): New biomarkers in diagnosis of early onset preeclampsia and imminent delivery prognosis. *Clin Chem Lab Med* 52 (8), 1159–1168
20. Zeisler H, Llubra E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S (2016): Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 374 (1), 13–22
21. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, Sabria J, Markfeld-Erol F, Galindo A, Schoofs K, Denk B, Stepan H (2014): 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* 63 (2), 346–352. Epub 2013 Oct 28.
22. Schlembach D, Verlohren S, Klein E, Lapaire O, Ramoni A, Stepan H; für die Internationale Konsensusgruppe zum Einsatz des sFlt-1/PlGF-Quotienten in der Schwangerschaft (2015): Der sFlt-1/PlGF-Quotient in Prädiktion und Diagnostik der Präeklampsie. *Frauenarzt* 56 (10), 858–865

Anschrift der Verfasserin:

*Meltem Noori
Klinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Klinikum Ludwigsburg
Posilipostraße 4
71640 Ludwigsburg
E-Mail info.lb@kliniken-lb.de*

