Biomarker zur Früherkennung der Präeklampsie (sFlt-1, PlGF)

In der industrialisierten Welt stellt die Präeklampsie eine der häufigsten Komplikationen für Schwangerschaft und Geburt dar. Etwa 5 Prozent der Schwangeren sind hiervon betroffen.

Die Morbiditäts- und Mortalitätsrate für Mutter und Feten sind nicht unerheblich. Die klinische Ausprägung variiert von milden bis zu schweren Verläufen. Verschiedene Synonyme der Präeklampsie, wie zum Beipiel Spätgestose, EPH-Gestose oder Schwangerschaftsbluthochdruck, umschreiben eine durch die Schwangerschaft hervorgerufene Erkrankung (Gestose), die einhergehen kann mit Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe (Ödeme; engl. Edema), vermehrter Eiweißausscheidung über den Urin (Proteinurie) und schwangerschaftsinduziertem Bluthochdruck (Hypertension).

Sehstörungen, Benommenheit und Übelkeit beeinträchtigen das Befinden der Schwangeren und sind Vorboten eines möglichen, für Kind und Mutter potentiell lebensbedrohlichen Krampfanfalls (Eklampsie) und/oder Komas, was dieser Vorstufe auch die Bezeichnung Präeklampsie (PE) gab. Bei schwerem Verlauf kann es zum sogenannten HELLP-Syndrom (hemolytic anemia, elevated liver enzymes, low platelet count) führen.

Die eigentlichen Ursachen für eine Präeklampsie sind bislang noch nicht vollständig aufgeklärt, doch konnten die Angiogenese-Faktoren ***sFlt-1*** (= VEGF-R; vascular endothelic growth factor receptor) und ***PlGF*** (placenta growth factor) als wesentliche Biomarker identifiziert werden.

Während einer unauffälligen Schwangerschaft steigt *PlGF* in den ersten beiden Trimestern an, um zum Ende der Schwangerschaft wieder abzufallen; es ist für die Aufrechterhaltung einer normalen Plazentafunktion und -entwicklung verantwortlich. Demgegenüber bleibt *sFlt-1* als antiangiogenetischer Faktor in den ersten Monaten gleich und steigt zum Ende hin stetig an.

Bei Patientinnen mit Präeklampsie liegt oftmals eine Störung in der Implantation des Feten aufgrund einer oberflächlichen Verschmelzung der maternalen und fetalen Trophoblastzellen vor, was zu einer fehlerhaften Entwicklung der spiralförmigen arteriellen Gefäße in der Plazenta führt. Gleichzeitig wird der lösliche, das heißt im Blut zirkulierende *sFlt-1*-(= VEGF)-Rezeptor für den Blutgefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelic growth factor) signifikant erhöht.

Dieser Rezeptor bindet mit hoher Affinität wiederum den Plazentawachstumsfaktor *PlGF* (placenta growth factor) und sorgt dafür, dass die PlGF-Konzentration im Blut von Risikopatientinnen für Präeklampsie (PE) bereits im präklinischen Stadium gegenüber Normalpatientinnen signifikant erniedrigt ist.

Auf einer Erhöhung des Verhältnisses von sFlt-1/PlGF beruht dieser CE-zertifizierte prädiktive Test, der eine Diskriminierung zwischen normalen Schwangerschaften und Präeklampsie-Risiko-Schwangerschaften ermöglicht. So lassen sich ab der 14. Woche im mütterlichen Serum die Konzentrationen der beiden Parameter *sFlt-1* und *PlGF* bestimmen und auswerten. Eine auffällig erhöhte Ratio sFlt-1/PlGF weist dabei bereits einige Zeit vor einer klinischen Manifestation auf das Risiko für eine Präeklampsie hin.

Als praktische Konsequenz sollte die betroffene Risikopatientin in einem großen Maße von einem verbesserten und engmaschigeren Monitoring der Schwangerschaft profitieren, während die nicht betroffene Schwangere beruhigt werden kann.

Horbeller Str. 18 – 20 | 50858 Köln | Tel.: +49 221 940 505 0 | Fax: +49 221 940 505 950
labor@wisplinghoff.de | www.wisplinghoff.de

ifcc International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
ilac-MRA
DAkkS Deutsche Akkreditierungsstelle D-ML-13062-01-00

Material
Serum, gekühlter Probentransport
Anforderung
sFlt-1/PlGF-Quotient, Präeklampsie-Test
Untersuchungsmethode
ECLIA (ElektroChemiLumineszenz-ImmunoAssay)
Bewertung
In einer Studie mit 268 normalen und 71 betroffenen (PE, HELLP) Schwangerschaften wurde für den sFlt-1/PlGF-Quotienten ein optimaler Cutoff von 85 bestimmt, bei einer errechneten Sensitivität von 82 Prozent, einer Spezifität von 95 Prozent. Für 37 Schwangerschaften mit Early-onset-Präeklampsie wurden bei gleichem Cutoff die Sensitivität mit 89 Prozent und die Spezifität mit 97 Prozent berechnet.

Für weitere Informationen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Literatur

- 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. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med. 2004; 350(7):672-83.
- Schmidt M, Dogan C, Birdir C, Callies R, Kuhn U, Gellhaus A, Janetzko A, Kimmig R, Kasimir-Bauer S. Altered angiogenesis in preeclampsia: evaluation of a new test system for measuring placental growth factor. Clin Chem Lab Med. 2007;45(11):1504-10.
- Tseng JJ, Chou MM, Hsieh YT, Wen MC, Ho ES, Hsu SL. Differential expression of vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in placentae from pregnancies complicated by placenta accreta. Placenta. 2006;27(1):70-8.
- Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. Pediatr Res. 2005;57(5 Pt 2):1R-7R.
- Robinson CJ, Johnson DD, Chang EY, Armstrong DM, Wang W. Evaluation of placenta growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 receptor levels in mild and severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2006;195(1):255-9.
- Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, Ecker J, Karumanchi SA. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(2):770-5.
- 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. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest. 2003;111(5):649-58.
- Lenderink T, Heeschen C, Fichtlscherer S, Dimmeler S, Hamm CW, Zeiher AM, Simoons ML, Boersma E; CAPTURE Investigators. Elevated placental growth factor levels are associated with adverse outcomes at four-year follow-up in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2006;47(2):307-11.
- Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, Pape J, Dudenhausen JW, Denk B, Stepan H. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2010;202(2):161.e1-161.e11.
- Schiettecatte J, Russcher H, Anckaert E, Mees M, Leeser B, Tirelli AS, Fiedler GM, Luthe H, Denk B, Smitz J. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PlGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. Clin Biochem. 2010 Mar 3. [Epub ahead of print]