

## Die Präeklampsie im angiogenen Urwald

**Mein geburtshilflicher Beitrag in diesem Heft fokussiert v.a. auf plazentagebundene Komplikationen in der Schwangerschaft. Nicht nur das „Thema“, sondern auch meine „Für Sie kommentiert“ Beiträge haben interessante Arbeiten zu Plazentainsuffizienz und hypertensive Störungen – auch postpartale – aufgenommen und kommentiert.**

Ich glaube, dass wir uns in einer Zeit des Aufbruchs befinden. Alles ist im Fluss und wir entfernen uns zunehmend von der dogmatischen, „eminenzbasierten“ Medizin, welche nur zwischen weiss und schwarz differenziert. Wir erfahren zunehmend, dass diese Grenzen zwischen krank und gesund nicht so klar sind, und in gewissen Bereichen einen Übergang darstellen, welcher schleichend sein kann. Die Geburtshilfe ist da eine typische Fachrichtung, wo diese Übergänge schleierhaft sind und nicht selten eine Variation des Normalen darstellen. Darum müssen wir umso mehr aufpassen, dass dieser (lebens-) wichtige Prozess für die Menschheit, für die Frau und Familie nicht ein Spiessrutenlauf von einer Screeninguntersuchung zur anderen wird. Und trotzdem, der Tod einer Mutter oder eines Kindes ist das Schlimmste, was uns GeburtshelferInnen und Hebammen geschehen kann. Anstrengungen, dies zu verhindern bzw. vorzubeugen waren indes nicht fruchtlos. Vieles wurde gemacht und beides, die mütterliche und auch die perinatale Mortalität, sind in den industrialisierten Ländern auf einen Tiefpunkt angelangt, auch in der Schweiz.

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen sind aber weiterhin enigmatisch und die zeitgerechte Entbindung stellt bei den meisten Formen die einzige Therapie dar, oft zu Ungunsten des Kindes. In den letzten Jahrzehnten hat sich auch hier Einiges getan. Das Verständnis vom Zusammenspiel zwischen Hypoxie und Angiogenese bei fehlerhafter Implantation hat dazu geführt, dass viele neue Serummarker entdeckt worden sind, welche beim Screening, bei der Diagnosesicherung und Risikoeinschätzung einen wichtigen Beitrag leisten können.

Wir hatten schon in der FHA 2/17 ausführlich über Screening nach Präeklampsie und Einsatz der Angiogenesemarker PIGF und s-Flt-1 alleine oder in Kombination, bei Frauen mit oder auch ohne Symptome berichtet [1].

Wieso nochmals? Vielleicht bedrückt mich die Erfahrung der letzten Zeit mit diesen neuen Parametern. Vielleicht habe ich etwas Angst, dass diese gefährliche Erkrankung reduziert wird auf eine Blutentnahme und die indikativen Symptome nicht mehr erfragt oder gemessen werden. Vielleicht fürchte ich auch, dass wir eine neue Präeklampsie erfinden, die „angiogene“ Präeklampsie und behandeln, ohne evidenzbasierten Hintergrund, eine Laboranomalie. Dieses plötzliche Ungleichgewicht zwischen einfachen Blutuntersuchungen und dem komplexen klinischen Bild einer Präeklampsie machen mich nachdenklich. Wir haben in den letzten Jahren viel erreicht.

Die maternale Mortalität bedingt durch hypertensive Erkrankungen ist in den industrialisierten Ländern deutlich zurückgegangen. Heutzutage liegt diese in England z.B. bei 0.13/100 000 Lebendgeburten an 14. Stelle der möglichen Ursachen [2]. In der Schweiz wird eine Inzidenz für Präeklampsie von 2.3 % angegeben [3]. Somit ist die PE in unseren Breitengraden eine relativ seltene Erkrankung geworden mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit von mütterlichen Komplikationen, zumindest in der Schweiz und England. Ich gehe mal davon aus, dass ein flächendeckendes Screening, wie das von der FMF London propagiert wird, mit Aspirinprophylaxe bei einem Risiko  $\geq 1:100$  (in Bern schon seit Jahren implementiert!) diese Inzidenz v.a. für die Formen  $< 37$  Wochen signifikant gesenkt werden kann. Es ist klar, dass die dritte Welt da leider ganz andere Erfahrungen macht und die Präeklampsie weiterhin zu den wichtigsten Ursachen der Mortalität im Zusammenhang mit Schwangerschaft und Geburt gehören.

Was mich aber wirklich stutzig macht und tatsächlich auch nachdenklich, sind die verschiedenen Cutoff's, wel-

che da generiert worden sind. Es gibt solche für Frauen mit klarer Präeklampsie, für Frauen mit einer Vielzahl von „Gestosesymptomen“, aber ohne klare Diagnose, Werte für frühe und für späte Formen der Präeklampsie, für solche mit und ohne HELLP Syndrom und auch zur Prädikation. (Tabelle 1 und 2) Auch hier sieht man, dass wir es mit einer Entität zu tun haben, wo sich die Klinik abhängig vom Gestationsalter ändert, und wahrscheinlich

Tab. 1. Klinische und Laborhinweise für eine „imminente Präeklampsie“ (Adaptiert nach Ref. 7)

De-novo oder zunehmende Hypertonie
De-novo oder zunehmende Proteinurie
Oberbauchschmerzen
massive Ödeme (Hände, Gesicht, Füße)
Kopfschmerzen
Visusstörungen
Rasche Gewichtszunahme (> 1kg/Woche)
Thrombozytopenie
Erhöhte Transaminasen
(V.a.) intrauterine Wachstumsrestriktion
path. Uterinadoppler (PI>95.Perz., Notch bilateral)

auch die Ätiologie [4–7]. Gemeinsam haben sie den Anstieg des Blutdrucks und eine Proteinurie oder andere Hinweise für eine Multiorganschädigung. Und hier beginnt ein weiteres Problem. Die Definitionen für Präeklampsie wurde in den letzten Jahren auch etwas modifiziert [8]. Zum Beispiel ist eine Proteinurie heutzutage nicht mehr imperativ für die Diagnose oder für die Festlegung des Schweregrades. Die Plazentainsuffizienz hingegen wird berücksichtigt und bei Hypertonie und fetaler Wachstumsrestriktion sprechen wir heute ebenfalls von Präeklampsie. Das ist so auch richtig, weil v.a. die frühen Formen oft mit Plazentainsuffizienz assoziiert sind, während dies bei den späten Formen eher weniger der Fall ist. Dort spielen v.a. metabolische Störungen wie Diabetes, Adipositas, Mehrlinge etc. eine wichtige Rolle. Ätiologisch unterscheidet man deswegen auch die plazentare von der metabolischen Präeklampsie. Die verschiedenen Arbeitsgruppen, welche die angiogenen Zusammenhänge untersucht haben, haben die „klassische Präeklampsie“ d.h. Hypertonie  $\geq 140/90$  mm Hg mit signifikanter Proteinurie, als Goldstandard genommen. Dieses Detail ist wichtig, da bekanntlich das angiogene Profil verändert ist bei Plazentainsuffizienz.

Tab. 2. Angiogene Resultate und dessen Interpretation (modifiziert nach Ref 4 und 5)

klinische Ausgangslage	sFlt-1/PlGF ratio	Bedeutung
Symptome, Laborbefunde verdächtig für imminente PE	< 38	PE unwahrscheinlich in den nächsten 7d (NPV ~ 99%), und in 4 Wo NPV ~ 95%
Symptome, Laborbefunde verdächtig imminente PE	> 38	Risiko für PE in den nächsten 4 Wochen ~ 40%
Klassische, frühe PE (HT und Proteinurie) <b>&lt; 34 Wochen</b>	> 85	Diagnose „PE“ sehr wahrscheinlich, follow-up in 2–4d, evtl. Zuweisung in Perinatalzentrum
Klassische, späte PE (HT und Proteinurie) <b>&gt; 34 Wochen</b>	> 110	Diagnose „PE“ sehr wahrscheinlich, Einleitung diskutieren
Sehr hohe Ratio	> 655/> 201	Es ist mit einem hohen Risiko einer Dekompensation zu rechnen bei früher (> 655) oder später (> 201) PE

PE, Präeklampsie; HT, Hypertonie; NPV, Negativ Predictive Value. Rote Felder: kritisches Statement, siehe Text.

### Angiogenes Profiling

Nun, zurück zu den Angiogenesewerten und zu dessen Interpretationsmöglichkeiten. Wir haben ja nun gelernt, dass infolge der chronischen Hypoxie es zu einer gestörten angiogenen Balance kommt. Es überwiegt die Antiangiogenese mit einem Anstieg von sFlt-1 und Abfall des PlGF im mütterlichen Serum [9]. Die Ratio gilt als besserer Parameter als die alleinige Beurteilung des Nenners oder Zählers im Quotienten. Vorausschickend muss man erwähnen, dass die sFlt-1/PlGF Ratio (noch) nicht als Screeningtest untersucht worden ist und er deswegen nur im Kontext der Klinik und anderen, etablierten Verfahren gebraucht werden kann. Bei Symptomen und Laborbefunden für eine „imminente“ Präeklampsie schliesst ein Wert  $< 38$  mit hoher Wahrscheinlichkeit die Entwicklung einer klassischen Präeklampsie innerhalb der nächsten Woche aus. Falls die Frau die Kriterien einer Präeklampsie erfüllt (Hypertonie und Proteinurie!), dann hilft uns ein angiogenes Profil vielleicht, den Schweregrad oder das Risiko einer Progression zu einer Eklampsie oder anderen schweren Komplikation des Grundleidens abzuschätzen. Daneben kann es uns auch Hinweise über die Plazentafunktion geben, insbesondere, wenn das PlGF tief ist. Das tönt alles sehr logisch und nachvollziehbar und bei den frühen Formen kann das auch hilfreich sein, da man dort eher expektativ vorgehen möchte, um die Prognose für das Kind zu verbessern. Meines Erachtens geht man aber einen Schritt zu weit und das verwirrt. Wenn man die Tabelle 2 genau anschaut, dann sollte man auch etwas irritiert sein. Dort steht, dass ein Wert  $> 85$  oder  $> 105$  im Falle einer frühen bzw. späten Präeklampsie, dessen Diagnose als sehr wahrscheinlich einstuft. Lesen Sie zumindest jetzt diesen letzten Satz nochmals! Die Umkehr der in der Tabelle 2 enthaltenen Information würde bedeuten, dass wir bei einer Frau, welche alle Kriterien einer Präeklampsie erfüllt, der Quotient aber nicht erhöht ist, an der Diagnose zweifeln können! Das Paradoxe dabei ist, dass diese Grenzwerte nach dem Goldstandard, der Klinik (Hypertonie und Proteinurie), festge-

legt worden sind. Im Moment gibt es die Bezeichnung „angiogene“ Präeklampsie nicht bzw. die angiogene „Balance“, um den normalen Zustand zu umschreiben. Es gibt aber sog. Imitators der Präeklampsie und auch renale bzw. rheumatologische Erkrankungen, welche klinisch ein ähnliches Bild zeigen können wie eine Präeklampsie. Hier ist es wichtig, zwischen einer Aktivierung der Grunderkrankung oder einer aufgepfropften Präeklampsie unterscheiden zu können [10].

Die Erfahrungen der letzten 2000 Jahre lehren uns, dass die Präeklampsie weiterhin eine Krankheit der Theorien und unser Wissen über die Pathogenese noch unvollständig ist.

Unsere Generation ist mit der plazentaren Theorie der Präeklampsie aufgewachsen, die nächsten Generationen werden sich wohl mit der „kardialen“ Präeklampsie oder eben, angiogenen, auseinandersetzen müssen.

### Literatur

1. Raio L. Die Präeklampsie: Neue Screeningmodalitäten, neue differentialdiagnostische Möglichkeiten. *FHA* 2017; 2:33–39.
2. Knight M. et al. on behalf of MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care – Surveillance of maternal deaths in the UK 2012–14 and lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–14. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford 2016.
3. Purde M.T. et al. Incidence of preeclampsia in pregnant Swiss women. *Swiss Med. Wkly.* 2015 Jul 28; 145.
4. Herraiz I. et al. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2018; 43:81–89.
5. Stepan H. et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 45:241–246.
6. Verloren S. et al. 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* 2014; 63:346–352.

7. Zeisler H. et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2016 Jan 7; 374:13–22.
8. Tranquilli A.L. et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertension* 2014; 4:97–104.
9. Schrey-Petersen et al. Anti-angiogenesis and preeclampsia 2016. *Curr. Hypertens Rep.* 2017; 19:6.
10. Kim M.Y. et al. Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: results of the PROMISSE study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016 Jan; 214:108.e1–108.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.066.

sFlt-1  
PIGF  
PAPP-A

## Vollständiges Präeklampsie-Portfolio

Zuverlässige Risikoanalyse im 1. Trimenon  
und verbesserte Diagnostik und Kurzzeit-  
prädiktion > 20 SSW



### B·R·A·H·M·S™ Biomarker PAPP-A, PlGF und sFlt-1

► Hochpräzise Bestimmung von Biomarkern



### B·R·A·H·M·S Fast Screen pre I plus

► Leistungsstarke Software für die Risikoanalyse



### B·R·A·H·M·S KRYPTOR™ Analysensysteme

► Schnelle, präzise und einfache Messungen

Ihr ZUGANG zu unserem  
interaktiven E-Detail

Erhalten Sie mehr Informationen über das  
Präeklampsie-Management während der  
gesamten Schwangerschaft:



[prenatal.world-of-biomarkers.com](http://prenatal.world-of-biomarkers.com)

Ihr Passwort: **plgf03**

