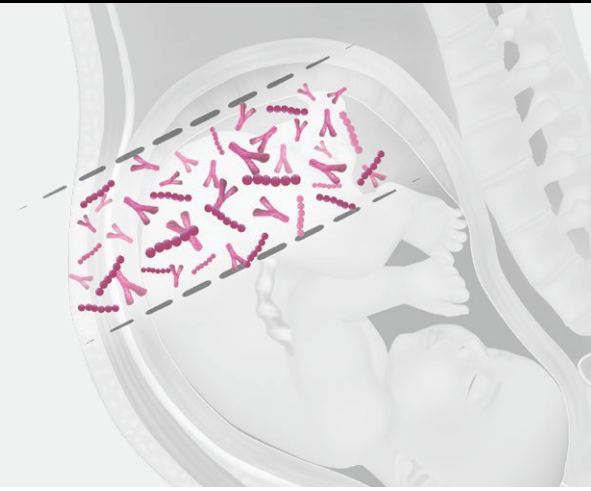


Angiogene Faktoren

Zentrale Biomarker bei erhöhtem Präeklampsierisiko in der Schwangerschaft



Hintergrund

Eine sichere Geburt zählt zu den wichtigsten Voraussetzungen für einen guten Start ins Leben. Gleichzeitig stellt die Präeklampsie (PE) weltweit weiterhin eine ernsthafte Bedrohung für Mutter und Kind dar. Präeklampsie ist eine komplexe, potenziell lebensbedrohliche Schwangerschaftskomplikation, die meist nach der 20. SSW auftritt und durch neu auftretende Hypertonie sowie Organdysfunktion gekennzeichnet ist (siehe Tabelle 1 für die diagnostischen Kriterien einer Präeklampsie). Bei der Mutter können Komplikationen wie Eklampsie, Schlaganfall, HELLP-Syndrom und Organversagen auftreten, im schlimmsten Fall droht sogar der Tod. Für das Kind bestehen Risiken wie Wachstumsverzögerung, Frühgeburt und intrauteriner Fruchttod. Frauen, die bereits eine Präeklampsie hatten, haben ein Rezidivrisiko von 15–20 % [1] sowie ein erhöhtes langfristiges Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [2] und Diabetes. [3]

Darüber hinaus stellt die Präeklampsie weltweit eine erhebliche Herausforderung für das öffentliche Gesundheitswesen dar. Schätzungen zufolge sind etwa 2–8 % aller Schwangerschaften weltweit betroffen. Weltweit werden jährlich rund 46.000 Todesfälle bei Müttern sowie etwa 500.000 fetale oder neonatale Todesfälle auf Präeklampsie zurückgeführt. [4] Die Inzidenz variiert regional, wobei sich in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen höhere Raten finden. In Asien und Afrika entfallen etwa 10 % der maternalen Todesfälle auf Präeklampsie und Eklampsie, in Lateinamerika rund 25 %. [6] In den USA, Kanada und Westeuropa tritt Präeklampsie bei etwa 2–5 % aller Schwangerschaften auf. [5] Olié et al. berichteten, dass Präeklampsie in Frankreich etwa 2 % aller Schwangerschaften betrifft. [6]

Tabelle 1: Definition der Präeklampsie (de novo) gemäß der International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)¹

Schwangerschaftshypertonie (systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg) in Kombination mit mindestens einer der folgenden neu auftretenden Befunde ab der 20. SSW:

1. Proteinurie: 24-h-Urinprotein ≥ 300 mg/Tag oder Protein/Kreatinin-Quotient im Spontanurin $\geq 0,30$ mg/mg oder Urinteststreifen $\geq 2+$
2. Organdysfunktion bei der Mutter, einschließlich:
 - Neurologische Komplikationen (z. B. Eklampsie, Bewusstseinsveränderungen, Blindheit, Schlaganfall, Klonus, starke Kopfschmerzen oder anhaltende Sehstörungen)
 - Lungenödem
 - Hämatologische Komplikationen (z. B. Thrombozytenzahl $< 150.000/\mu\text{l}$, disseminierte intravasale Gerinnung [DIC], Hämolyse)
 - Akute Nierenschädigung (Kreatinin $\geq 90 \mu\text{mol/l}$ bzw. 1 mg/dl)
 - Leberbeteiligung (z. B. erhöhte Transaminasen wie ALT oder AST $> 40 \text{ IU/l}$) mit oder ohne Schmerzen im rechten Oberbauch oder im Epigastrium
3. Uteroplazentare Dysfunktion (z. B. Plazentaablösung, angiogenes Ungleichgewicht, fetale Wachstumsrestriktion, auffällige Dopplerflussmessung der Nabelarterie oder intrauteriner Fruchttod)

Darüber hinaus stellt die Präeklampsie eine erhebliche Belastung für die Gesundheitssysteme dar. In den USA, wo die Inzidenz der Präeklampsie in den vergangenen Jahren zugenommen hat [7, 33], schätzten Stevens et al. die wirtschaftliche Belastung durch Präeklampsie innerhalb der ersten zwölf Monate nach der Entbindung auf 2,18 Mrd. US-Dollar. Davon entfielen 1,03 Mrd. US-Dollar auf zusätzliche Gesundheitsausgaben für die Mutter und 1,15 Mrd. US-Dollar auf zusätzliche Kosten für die Versorgung der Neugeborenen. [8]

Derzeit wird empfohlen, bei Schwangeren mit hohem Präeklampsierisiko (z. B. bei vorausgegangener Präeklampsie) vor der 16. Schwangerschaftswoche eine präventive Behandlung mit niedrig dosierter

Acetylsalicylsäure einzuleiten, um das Risiko für eine Präeklampsie zu senken.

[1] Die Entbindung ist derzeit jedoch die einzige wirksame Therapie. Die Versorgung vor der Entbindung richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung und der Schwangerschaftswoche, weshalb die PE häufig nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens klassifiziert wird: frühe Präeklampsie (vor der 34. SSW) bzw. späte Präeklampsie (ab der 34. SSW). [9] Die Erkennung eines erhöhten Risikos für eine frühe Präeklampsie ist entscheidend, um die pränatale Betreuung individuell anzupassen und das Risiko schwerwiegender Komplikationen zu verringern.



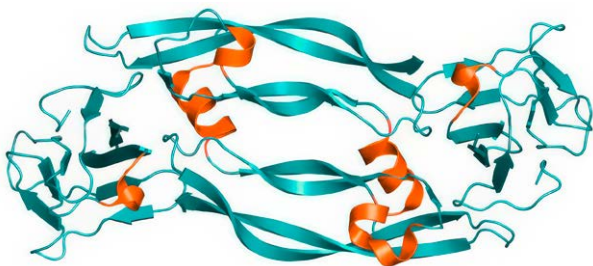
Die Schlüsselrolle angiogener Faktoren

Die Pathophysiologie der Präeklampsie ist noch nicht vollständig geklärt, umfasst jedoch Plazentadysfunktion und ein angiogenes Ungleichgewicht. [10–12] Dieses Ungleichgewicht ist durch abnorme Konzentrationen angiogener Faktoren im mütterlichen Kreislauf gekenn-

zeichnet, darunter eine verminderte Konzentration des proangiogenen Faktors PlGF (plazentarer Wachstumsfaktor) sowie eine erhöhte Konzentration des antiangiogenen Faktors sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1).

PlGF (plazentarer Wachstumsfaktor)

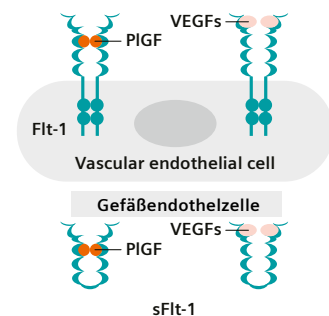
PlGF ist ein wichtiger Vertreter der Familie der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF) und wird überwiegend von Plazentazellen exprimiert. Er spielt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung der Plazenta, indem er die Invasion des Zytotrophoblasten, den Umbau der Spiralarterien sowie die Angiogenese und damit die fetale Gefäßentwicklung fördert. [10, 11] Die PlGF-Konzentration steigt ab etwa der 10. SSW kontinuierlich an, erreicht ihren Höchstwert um die 30. SSW und nimmt anschließend bis zum Geburtstermin wieder ab. [12]



Die dynamische Expression von PlGF ist entscheidend für die Aufrechterhaltung einer normalen Plazentafunktion und die Unterstützung des fetalen Wachstums. Studien zeigen, dass die PlGF-Konzentrationen ab der 13. bis 16. SSW bei Frauen, die später eine Präeklampsie entwickeln, signifikant niedriger sind als bei Frauen mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf. [12] (s. Abbildungen 1 und 2)

sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1)

sFlt-1 ist eine Spleißvariante des VEGF-Rezeptors Flt-1, die keine membranbindenden Domänen besitzt und daher als Decoy-Rezeptor (Köderrezeptor) wirken kann. sFlt-1 bindet zirkulierende VEGF- und PlGF-Moleküle und verhindert dadurch deren Interaktion mit Zelloberflächenrezeptoren, wodurch die Angiogenese gehemmt wird.



sFlt-1 wird von der Plazenta produziert und reguliert während der Schwangerschaft das Gefäßwachstum. [11] Erhöhte sFlt-1-Konzentrationen – insbesondere in frühen Schwangerschaftsphasen – stehen bei Präeklampsie mit einer beeinträchtigten plazentaren Gefäßentwicklung in Zusammenhang. Studien zeigen, dass die sFlt-1-Konzentrationen bei Frauen, die später eine Präeklampsie entwickeln, bereits früher in der Schwangerschaft ansteigen und höhere Werte erreichen. (s. Abbildungen 1 und 2)

Abbildung 1: PlGF und sFlt-1-Produktion während einer normalen Schwangerschaft. Nach Referenz 12

Die Konzentration des freien PlGF beginnt ab etwa der 11. SSW anzusteigen, erreicht zwischen der 29. und 32. SSW ihren Höchstwert und unterstützt die Entwicklung der Plazenta. Die sFlt-1-Konzentration bleibt bis zur 33.–36. SSW stabil und steigt anschließend bis zur Entbindung um etwa 145 pg/ml pro Woche an.

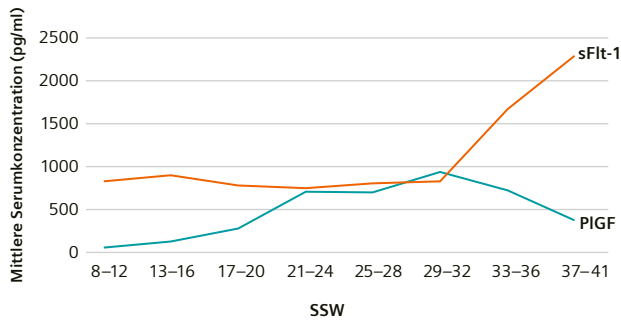
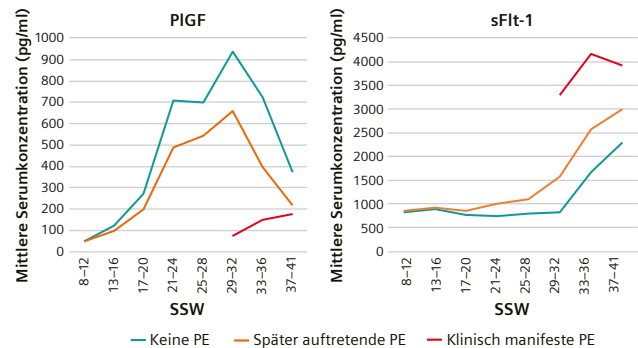


Abbildung 2: PlGF und sFlt-1-Produktion bei Präeklampsie. Nach Referenz 12

Die PlGF-Konzentration zeigt in allen drei Gruppen einen ähnlichen Verlauf, ist jedoch bei Schwangeren, die eine Präeklampsie entwickeln (orange/rote Linien), im Vergleich zur Kontrollgruppe (grüne Linie) signifikant niedriger. Die sFlt-1-Konzentration ist in den Präeklampsie-Gruppen erhöht, wobei die höchsten Werte bei Frauen mit klinisch manifester Präeklampsie (rote Linie) beobachtet werden.



Erhöhte sFlt-1- und niedrige PlGF-Konzentrationen führen zu einem erhöhten sFlt-1/PlGF-Quotienten. Dieser findet sich bei plazerter Dysfunktion und ist mit Präeklampsie assoziiert (Abbildungen 3 und 4).

Abbildung 3: sFlt-1/PlGF-Quotient bei späterer Präeklampsieentwicklung. Nach Referenz 12

Die Darstellung der PlGF- und sFlt-1-Konzentrationen im Verlauf der Schwangerschaft zeigt bei Frauen, die später eine Präeklampsie entwickeln, einen signifikant höheren sFlt-1/PlGF-Quotienten als in der Kontrollgruppe.

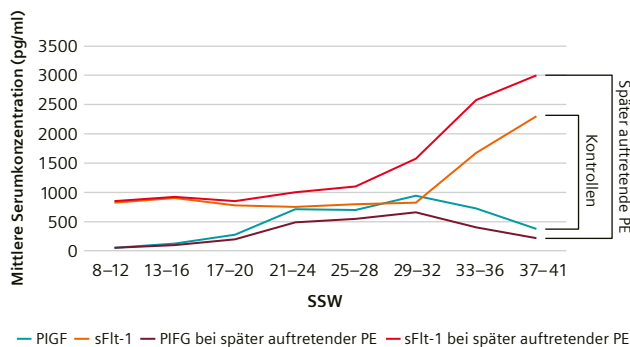
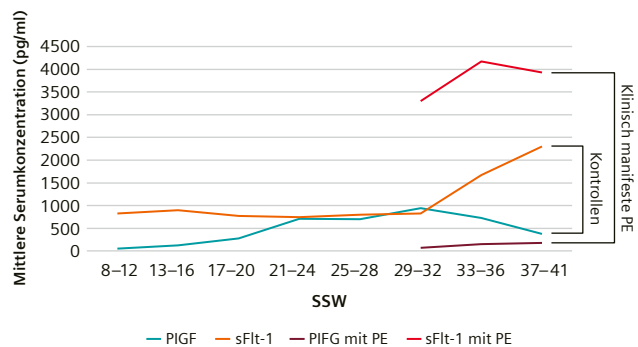


Abbildung 4: sFlt-1/PlGF-Quotient bei Frauen mit klinisch manifester Präeklampsie. Nach Referenz 12

Der sFlt-1/PlGF-Quotient ist bei Frauen mit klinisch manifester Präeklampsie im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erhöht, was für seinen Nutzen zur Vorhersage des Auftretens einer Präeklampsie spricht.



Klinische und gesundheitsökonomische Evidenz für die Verwendung des sFlt-1/PlGF-Quotienten in der klinischen Praxis

Nachdem die Bedeutung angiogener Faktoren in der Pathophysiologie der Präeklampsie erkannt worden war, untersuchten Forschende die klinische Aussagekraft dieser Biomarker und ihren potenziellen Nutzen für eine präzisere Diagnostik und bessere Schwangerenversorgung. Umfangreiche Studien befassten sich mit dem Nutzen des sFlt-1/PlGF-Quotienten in drei zentralen Bereichen: Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit [13], kurzfristige Risikoeinschätzung einer Präeklampsie

[14–16] und Prognose von Komplikationen bei Mutter und Kind. [17] In diesem Abschnitt wird eine Auswahl von Studien vorgestellt, die den klinischen und gesundheitsökonomischen Nutzen der Bestimmung des sFlt-1/PlGF-Quotienten belegen. [18–20] Auch wenn die Übersicht keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, verdeutlichen die Beispiele die wachsende Evidenz für die Verwendung des sFlt-1/PlGF-Quotienten.

Diagnostische Genauigkeit in verschiedenen Schwangerschaftsphasen

Verloren et al. [13] führten eine multizentrische Fall-Kontroll-Studie mit 1.149 Patientinnen durch, um SSW-spezifische Cutoff-Werte des sFlt-1/PIGF-Quotienten für die Diagnose der Präeklampsie zu definieren. Die Ergeb-

nisse zeigten, dass die Verwendung von zwei Cutoff-Werten – einem sensitivitätsorientierten und einem spezifitätsorientierten Cutoff-Wert – die diagnostische Genauigkeit je nach Schwangerschaftsphase verbessert:

Frühe Schwangerschaft (SSW 20+0 bis 33+6)		
Cutoff für niedriges Risiko ≤ 33	Sensitivität 95 %	Spezifität 94 %
Cutoff für hohes Risiko ≥ 85	Spezifität 99,5 %	Sensitivität 88 %

Späte Schwangerschaft (ab 34. SSW)		
Cutoff für niedriges Risiko ≤ 33	Sensitivität 89,6 %	Spezifität 73,1 %
Cutoff für hohes Risiko ≥ 110	Spezifität 95,5 %	Sensitivität 58,2 %

Die Autor*innen weisen außerdem darauf hin, dass Werte des sFlt-1/PIGF-Quotienten zwischen diesen Cutoff-Werten in der frühen und späten Schwangerschaft nicht eindeutig sind und zur Einschätzung eines mittleren Risikos beitragen können. [13]

Kurzfristige Risikoeinschätzung

Mit der PROGNOSIS-Studie [14] wurde untersucht, ob der sFlt-1/PIGF-Quotient geeignet ist, eine Präeklampsie innerhalb einer Woche auszuschließen bzw. ihr Auftreten innerhalb von vier Wochen vorherzusagen. Die internationale, prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie umfasste 1.273 Schwangere ab 18 Jahren mit Einlingschwangerschaft zwischen SSW 24+0 und 36+6, bei denen der Verdacht auf Präeklampsie bestand. Die Ergebnisse zeigten, dass ein sFlt-1/PIGF-Quotient ≤ 38 eine Präeklampsie innerhalb einer Woche ausschließen konnte (NPV 99,3 %), während ein Quotient >38 das Auftreten einer Präeklampsie innerhalb von vier Wochen vorherzusagen konnte (PPV 36,7 %). Diese Ergebnisse wurden durch die PROGNOSIS-Asia-Studie [15] (2019; n = 764) bestätigt, die vergleichbare Ergebnisse zeigte (NPV 98,6 %, PPV 30,3 %). Die INSPIRE-Studie [16] umfasste 370 Frauen ab 18 Jahren mit Einlingsschwangerschaft zwischen SSW 24+0 und 37+0 sowie klinischem Verdacht auf Präeklampsie. Die Studie bestätigte zusätzlich, dass die Verwendung des sFlt-1/PIGF-Quotienten die diagnostische Aussagekraft verbessert. Bei einem Quotienten ≤ 38 wurden für das Auftreten einer Präeklampsie innerhalb einer Woche eine Sensitivität von 100 % sowie ein negativer prädiktiver Wert von 100 % erreicht. Allerdings führte die Verwendung des sFlt-1/PIGF-Quotienten nicht zu einer signifikanten Verringerung der Hospitalisierungsrate (26 % vs. 32 %; p = 0,192).

Prognose von Komplikationen

Rana et al. [17] bestimmten den sFlt-1/PIGF-Quotienten bei Erstvorstellung von 616 Frauen mit Einlingsschwangerschaft und Anzeichen bzw. Symptomen einer Präeklampsie (28,6 % vor der 34. SSW). Sie berichteten, dass Frauen mit Komplikationen einen signifikant höheren sFlt-1/PIGF-Quotienten aufwiesen, wobei der Unterschied vor der 34. SSW besonders ausgeprägt war. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die zusätzliche

Berücksichtigung des sFlt-1/PIGF-Quotienten neben Hypertonie und Proteinurie bei Frauen vor der 34. SSW die Vorhersage von Komplikationen verbessert. Dabei wurde eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,93 erreicht gegenüber 0,84 bei alleiniger Berücksichtigung von Hypertonie und Proteinurie (p = 0,001).

Ein sFlt-1/PIGF-Quotient ≥ 85 vor der 34. SSW war mit einer Wahrscheinlichkeit von 86 % für eine Entbindung innerhalb von zwei Wochen assoziiert, verglichen mit lediglich 15,8 % bei einem Quotienten <85 .

Neben dem klinischen Nutzen wurden in mehreren Studien gesundheitsökonomische Modelle eingesetzt, um den Nutzen des sFlt-1/PIGF-Quotienten im Hinblick auf die Vermeidung unnötiger stationärer Aufnahmen und Reduktion der gesamten Gesundheitskosten zu bewerten. Die Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die Verwendung des sFlt-1/PIGF-Quotienten zu folgenden Kosteneinsparungen pro Patientin führen könnte: 344 £ (Vereinigtes Königreich) [18], 361 € (Deutschland) [19] und 670 € (Italien) [20]. Diese potenziellen Einsparungen wären in erster Linie auf frühzeitigere Interventionen und die Vermeidung unnötiger Hospitalisierungen zurückzuführen.

sFlt-1/PIGF-Quotient in der Praxis: Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften und Leitlinien

Die NICE-Leitlinien [21], die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) [22, 23], die gemeinsamen Leitlinien zu hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) und der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) sowie die Leitlinien der Spanischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SEGO) [25] empfehlen die Bestimmung des sFlt-1/PIGF-

Quotienten zur Unterstützung der Diagnose und/oder Vorhersage einer Präeklampsie. Demgegenüber empfiehlt das Französische Kollegium für Gynäkologie und Geburtshilfe [26] die routinemäßige Verwendung des sFlt-1/PlGF-Quotienten bei Verdacht auf oder bei bestätigter Präeklampsie nicht mit dem alleinigen Ziel, die maternale oder perinatale Morbidität zu reduzieren. Begründet wird dies mit einer moderaten bis niedrigen Evidenzlage sowie der eingeschränkten Verfügbarkeit von rund um die Uhr verfügbarer STAT-Tests in französischen Geburtskliniken. Auch die Dänische Gesellschaft

für Geburtshilfe und Gynäkologie [27] führt angiogene Tests aufgrund der bislang begrenzten klinischen Implementierung nicht in ihren Leitlinien auf.

Fazit

Zahlreiche Studien belegen den Nutzen der Bestimmung des sFlt-1/PlGF-Quotienten für die Versorgung von Schwangeren mit Anzeichen und Symptomen einer Präeklampsie, wobei angiogene Tests in einigen Ländern nur eingeschränkt verfügbar bzw. zugänglich sind.

Die Atellica IM Assays für sFlt-1 und PlGF¹

Die In-vitro-Diagnostika Atellica IM PlGF und Atellica IM sFlt-1 dienen der quantitativen Bestimmung von PlGF (plazentarer Wachstumsfaktor) bzw. sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) in humanem Serum und Plasma (K2-EDTA). [28–31] Beide Assays werden in Kombination auf den Atellica IM- und CI-Analysesystemen zur Bestimmung des sFlt-1/PlGF-Quotienten eingesetzt. Der Atellica IM sFlt-1/PlGF-Quotient dient folgenden Zwecken:

- Prognose von Frühgeburten und Komplikationen bei Schwangeren mit Anzeichen und Symptomen einer Präeklampsie
- Unterstützung der Diagnose einer Präeklampsie bei Vorliegen entsprechender Anzeichen und Symptome

- Unterstützung der kurzfristigen Risikoeinschätzung (Rule-out und Rule-in) bei Schwangeren mit Verdacht auf Präeklampsie in Verbindung mit weiteren diagnostischen und klinischen Informationen.

Der ermittelte sFlt-1/PlGF-Quotient sollte stets im Zusammenhang mit der Vorgeschichte der Patientin, dem klinischen Bild und weiteren Befunden interpretiert werden.

Detaillierte Informationen zu den einzelnen Anwendungsbereichen des auf den Atellica IM- und CI-Analysesystemen bestimmten sFlt-1/PlGF-Quotienten finden Sie in den Gebrauchsanweisungen [28–31] sowie nachfolgend.

Prognose von Frühgeburten und Komplikationen bei Schwangeren mit Anzeichen und Symptomen einer Präeklampsie²

SSW 20+0 bis 35+6 (Woche + Tag)

PE-Quotient
(sFlt-1/PlGF)

Cutoff
≥38

Interpretation: erhöhtes Risiko für maternale bzw. fetale Komplikationen oder eine Frühgeburt innerhalb von zwei Wochen

Klinische Leistungsfähigkeit

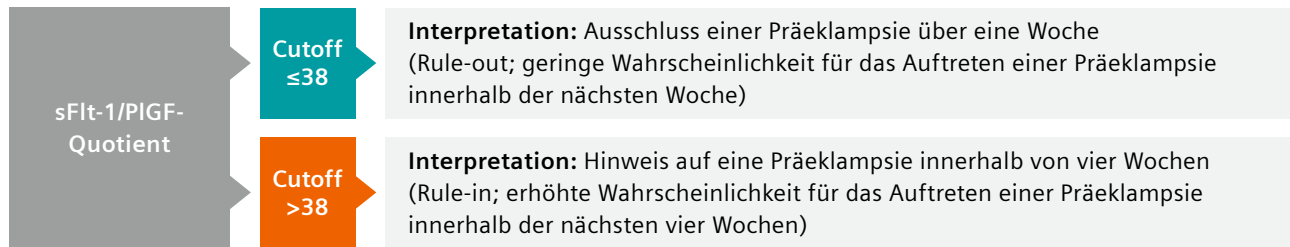
PE-Quotient (sFlt-1/PlGF), Cutoff ≥38	Schätzwert	95 %-KI
Sensitivität	88,42 % (84/95)	81,99–94,86 %
Spezifität	87,65 % (213/243)	83,52–91,79 %
Positiver prädiktiver Wert (PPV)	73,68 % (84/114)	65,60–81,77 %
Negativer prädiktiver Wert (NPV)	95,09 % (213/224)	92,26–97,92 %

Insgesamt wurden 338 Proben aus 12 Zentren in den USA an einem klinischen Prüfczentrum untersucht. Die Proben stammten von Frauen mit Einlingsschwangerschaft zwischen SSW 20+0 und 35+6 mit Anzeichen und Symptomen einer Präeklampsie. [32] Die klinische Leistungsfähigkeit des sFlt-1/PlGF-Quotienten zur

Prognose von Frühgeburten und Komplikationen innerhalb von zwei Wochen wurde unter Verwendung eines Cutoff-Werts von 38 bewertet. Von den 338 Studienteilnehmerinnen erlitten 95 innerhalb von zwei Wochen nach Vorstellung eine Frühgeburt oder eine Komplikation. [28–31]

Unterstützung bei der kurzfristigen Risikoeinschätzung von Schwangeren mit Verdacht auf Präeklampsie in Verbindung mit weiteren diagnostischen und klinischen Informationen²

SSW 24+0 bis 36+6/7 (Woche + Tag)



Klinische Leistungsfähigkeit

Parameter	N ^a	Schätzwert	95 %-KI
Positive prozentuale Übereinstimmung	27	100 % (27/27)	(87,5 %, 100 %)
Negative prozentuale Übereinstimmung	105	96,2 % (101/105)	(90,6 %, 98,5 %)

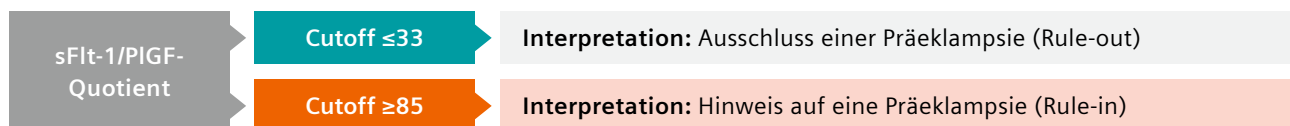
^aAnzahl der Messungen.

In die Studie wurden 132 Schwangere ab 18 Jahren mit Einlingsschwangerschaft zwischen SSW 24+0 und 36+6 eingeschlossen, die Anzeichen und Symptome einer Präeklampsie aufwiesen. [32] Die Proben wurden verwendet, um die diagnostische Übereinstimmung zwischen dem mit den Atellica IM sFlt-1- und Atellica IM

PIGF-Assays bestimmten sFlt-1/PIGF-Quotienten und einem kommerziell verfügbaren sFlt-1/PIGF-Quotienten zu bewerten. Hierbei wurde für die kurzfristige Risikoeinschätzung einer Präeklampsie ein Cutoff-Wert von 38 verwendet. Die Ergebnisse wurden mit dem Atellica IM-Analysesystem ermittelt. [28–31]

Unterstützung der Diagnose einer Präeklampsie bei Vorliegen entsprechender Anzeichen und Symptome²

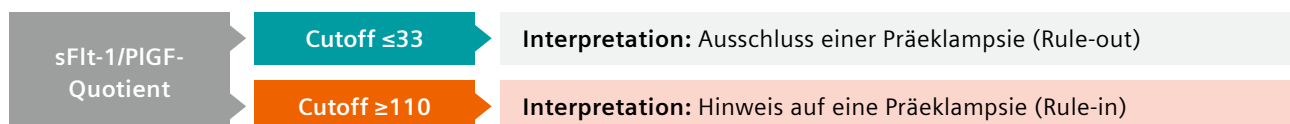
Frühe Schwangerschaft, SSW 20+0 bis 33+6 (Woche + Tag)



Klinische Leistungsfähigkeit

PE-Quotient (sFlt-1/PIGF), Cutoff	Sensitivität	95 %-KI	Spezifität	95 %-KI
≤33 (Rule-out)	91,6 % (120/131)	85,6–95,2 %	97,6 % (240/246)	94,8–98,9 %
≥85 (Rule-in)	81,7 % (107/131)	74,2–87,4 %	99,2 % (244/246)	97,1–99,8 %

Späte Schwangerschaft, SSW 34+0 bis Entbindung (Woche + Tag)



Klinische Leistungsfähigkeit

PE-Quotient (sFlt-1/PIGF), Cutoff	Sensitivität	95 %-KI	Spezifität	95 %-KI
≤33 (Rule-out)	85,3 % (81/95)	76,8–91,0 %	84,5 % (212/251)	79,5–88,4 %
≥110 (Rule-in)	55,8 % (53/95)	45,8–65,4 %	96,8 % (243/251)	93,8–98,4 %

Die Untersuchungen wurden an 723 prospektiv gewonnenen Serumproben aus 18 Zentren in den USA durchgeführt, die an einem Standort unter Verwendung jeweils einer Reagenzcharge pro Assay analysiert wurden. Die Fall-Kontroll-Studie im Verhältnis 2:1 umfasste Frauen mit Einlingsschwangerschaft, bei denen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine Präeklampsie diagnostiziert worden war, sowie Frauen mit Einlingsschwangerschaft, die während der Schwangerschaft keine Präeklampsie/Eklampsie, Hämolyse, erhöhte Leberenzymwerte und niedrige Thrombozytenzahlen oder intrauterine Wachstumsverzögerung entwickelten. Die Präeklampsie-

Diagnosen wurden durch eine unabhängige Bewertung anhand der Definition der International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) für Präeklampsie bestätigt. [1] Für die frühe Schwangerschaft (SSW 20+0 bis 33+6) und die späte Schwangerschaft (ab SSW 34+0) wurden separate Cutoff-Werte des sFlt-1/PlGF-Quotienten für Präeklampsie verifiziert. Dabei kamen für die frühe Schwangerschaft Rule-out- bzw. Rule-in-Cutoffs von 33 und 85 sowie für die späte Schwangerschaft von 33 und 110 zur Anwendung. Die Ergebnisse wurden mit dem Atellica IM-Analysesystem ermittelt. [28–31]

Um mehr über die auf den Atellica Analyzern verfügbaren sFlt-1- und PlGF-Assays zu erfahren, wenden Sie sich bitte an Ihr zuständiges Team von Siemens Healthineers. Nutzen Sie die Möglichkeit, den klinischen Mehrwert Ihres Labors zu steigern. Durch die Aufnahme angiogener Marker in Ihr Testportfolio können Sie den Zugang für Gynäkolog*innen

verbessern und sie bei der zeitnahen und effektiven Versorgung von Patientinnen mit Präeklampsie unterstützen.

Klicken Sie hier, um das umfassende Portfolio von Siemens Healthineers für die reproduktions- endokrinologische Diagnostik kennenzulernen.

¹ Alle Marken sind Eigentum der jeweiligen Inhaber. Die hier genannten Produkte/Funktionen sind nicht in allen Ländern erhältlich. Ihre zukünftige Verfügbarkeit kann nicht zugesichert werden.

² Detaillierte Informationen zum Studiendesign und zur klinischen Leistungsfähigkeit für die jeweiligen Anwendungszwecke finden Sie in den Gebrauchsanweisungen der Produkte. [28–31]

Literatur

- [1] Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupta S, Hennessy A, Karumanchi SA, Kenny LC, McCarthy F, Myers J, Poon LC, Rana S, Saito S, Staff AC, Tsigas E, von Dölszen P. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2022; 27: 148–169
- [2] Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, Zaman A, Fryer AA, Kadam U, Chew-Graham CA, Mamas MA. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017 Feb;10(2):e003497. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497. Epub 2017 Feb 22. PMID: 28228456.
- [3] Wu P, Kwok CS, Haththotuwa R, Kotronias RA, Babu A, Fryer AA, Myint PK, Chew-Graham CA, Mamas MA. Pre-eclampsia is associated with a twofold increase in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2016 Dec;59(12):2518–2526. doi: 10.1007/s00125-016-4098-x. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27646865; PMCID: PMC6518071.
- [4] World Health Organization, 2025 <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/pre-eclampsia> (Consulted 11/05/2025)
- [5] <https://www.preeclampsia.org/the-news/legislative-advocacy/preeclampsia-and-maternal-mortality-a-global-burden> (abgerufen am 05.11.2025)
- [6] Olié V, Moutengou E, Grave C, Deneux-Tharaux C, Regnault N, Kretz S, Gabet A, Mounier-Vehier C, Tsatsaris V, Plu-Bureau G, Blacher J. Prevalence of hypertensive disorders during pregnancy in France (2010–2018): The Nationwide CONCEPTION Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021 Jul;23(7):1344–1353. doi: 10.1111/jch.14254. Epub 2021 May 27. PMID: 34042277; PMCID: PMC8678732.
- [7] Steegers EA, von Dölszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R Pre-eclampsia. *Lancet* 2010; 376: 631–44 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60279-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60279-6)
- [8] Stevens, Warren et al. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, Volume 217, Issue 3, 237 – 248.e16 Am J Obstet Gynecol. 2017 September ; 217(3): 235–236. doi:10.1016/j.ajog.2017.06.011.
- [9] Dimitriadis, E., Rolnik, D.L., Zhou, W. et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers* 9, 8 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>
- [10] Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens*. 2017 Dec;31(12):782–786. doi: 10.1038/jhh.2017.61. Epub 2017 Aug 24. PMID: 29115294; PMCID: PMC5680413.
- [11] Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019 May;15(5):275–289. doi: 10.1038/s41581-019-0119-6. Erratum in: *Nat Rev Nephrol*. 2019 Jun;15(6):386. doi: 10.1038/s41581-019-0156-1. PMID: 30792480; PMCID: PMC6472952.
- [12] 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 Feb 12;350(7):672–83. doi: 10.1056/NEJMoa031884. Epub 2004 Feb 5. PMID: 14764923.
- [13] Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, 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;63:346–52
- [14] Harald Zeisler, M.D., Elisa Llurba, M.D., Ph.D., Frederic Chantaine, M.D., Ph.D., Manu Vatish, M.B., Ch.B., D.Phil., Anne Cathrine Staff, M.D., Ph.D., Maria Sennström, M.D., Ph.D., Matts Olovsson, M.D., Ph.D. and Stefan Verlohren, M.D., Ph.D. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia; *N Engl J Med* 2016;374:13–22; DOI: 10.1056/NEJMoa1414838
- [15] Bian X, Biswas A, Huang X, Lee KJ, Li TK, Masuyama H, Ohkuchi A, Park JS, Saito S, Tan KH, Yamamoto T, Dietl A, Grill S, Verhagen-Kamerbeek WDJ, Shim JY, Hund M. Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women With Suspected Preeclampsia. *Hypertension*. 2019 Jul;74(1):164–172. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12760. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31188674; PMCID: PMC6587370.

Literatur (Fortsetzung)

- [16] Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, Mackillop L, Impney L, Greenwood C, James T, Smith I, Papageorgiou AT, Knight M, Vatish M. Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia: INSPIRE. Hypertension. 2019 Oct;74(4):983-990. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12739. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31401877; PMCID: PMC6756298.
- [17] Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, Lim KH, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. Circulation. 2012 Feb 21;125(7):911-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054361. Epub 2012 Jan 18. PMID: 22261192; PMCID: PMC3319742.
- [18] Vatish M, Strunz-McKendry T, Hund M, Allegranza D, Wolf C, Smare C. sFlt-1/PIGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Dec;48(6):765-771. doi: 10.1002/uog.15997. Epub 2016 Nov 8. PMID: 27300726; PMCID: PMC5215695.
- [19] Schlembach D, Hund M, Schroer A, Wolf C. Economic assessment of the use of the sFlt-1/PIGF ratio test to predict preeclampsia in Germany. BMC Health Serv Res. 2018 Aug 6;18(1):603. doi: 10.1186/s12913-018-3406-1. PMID: 30081904; PMCID: PMC6080558.
- [20] Frusca, T., Gervasi, M. T., Paolini, D., Dionisi, M., Ferre, F., & Cetin, I. (2017). Budget impact analysis of sFlt-1/PIGF ratio as prediction test in Italian women with suspected preeclampsia. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 30(18), 2166–2173. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1242122>
- [21] PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia. Diagnostics guidance [DG49] National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Published: 27 July 2022 www.nice.org.uk/guidance/dg49
- [22] Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2018;39:3165–241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
- [23] Julie De Backer, Kristina H Haugaa, Nina Eide Hasselberg, Michèle de Hosson, Margarita Brida, Silvia Castelletti, Matthew Cauldwell, Elisabetta Cerbai, Lia Crotti, Natasja M S de Groot, Mette-Elise Estensen, Eva S Goossens, Bernhard Haring, Donata Kurpas, Carmel M McEniery, Sanne A E Peters, Amina Rakisheva, Antonia Sambola, Oliver Schlager, Florian S Schoenhoff, Tommaso Simoncini, Françoise Steinbach, Isabella Sudano, Lorna Swan, Anne Marie Valente, ESC Scientific Document Group, 2025 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease and pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG), European Heart Journal, 2025; eha193, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf193>
- [24] Pecks U, Baumann M, Binder J, Contini C, Dathan-Stumpf A, Dechend R, Enna-Kirchmair B, Fischer T, Girard T, Greve S, Groten T, Hartung A, Kehl S, Koch M, Köbke A, Kranke P, Lapaire O, Mader S, Rump LC, Sperling A, Stepan H, Stracke S, Verlohren S, von Versen-Höynck F, Winkler K, Zemlin M, Schlembach D. Hypertensive Disorders in Pregnancy (HDP): Diagnostics and Therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/018, June 2024). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2025 Jun 2;85(8):810-850. doi: 10.1055/a-2522-2347. PMID: 40771833; PMCID: PMC12324857.
- [25] Trastornos hipertensivos en la gestación. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Trastornos hipertensivos en la gestación. Prog Obstet Ginecol 2020;63:244-272
- [26] La pré-éclampsie : recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues obstétriciens français. Loïc Sentilhes, Thomas Schmitz, Chloé Arthuis, Tiphaine Barjat, Paul Berveiller, Céline Camilleri, Alizée Froeliger, Charles Garabedian, Paul Guerby, Diane Korb, Edouard Lecarpentier, Aurélien Mattuizzi, Jeanne Sibuide, Marie-Victoire Sénat, Vassilis Tsatsaris. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. Volume 52, Issue 1, January 2024, Pages 3-44.
- [27] Danish Society for Obstetrics and Gynecology: Danish 2018 national clinical guideline for hypertensive disorders in pregnancy and preeclampsia. Obstetrik — DSOG <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5bac84e7652dea0a1b5fb489/1538032877105>
- [28] Placental Growth Factor (PIGF). Instructions for Use 11205121_EN Rev. 02, 2025-08 (Atellica IM Analyzer)
- [29] Placental Growth Factor (PIGF). Instructions for Use 11205028_EN Rev.02, 2025-08 (Atellica CI Analyzer)
- [30] Soluble fms-like Tyrosine Kinase-1 (sFlt 1) Instructions for Use 11205117_EN Rev. 02, 2025-08 (Atellica IM Analyzer)
- [31] Soluble fms-like Tyrosine Kinase-1 (sFlt1) Instructions for Use 111205055_EN Rev.02, 2025-08 (Atellica CI Analyzer)
- [32] Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task doi:10.1097/O1.AOG.0000437382.03963.88 Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;122(5):1122-1131.
- [33] Ayyash MK, McLaren R Jr, Shaman M, Al-Kouatly HB. Trends in preeclampsia risk factors in the US from 2010 to 2021. JAMA. Published online June 10, 2024. doi:10.1001/jama.2024.8931

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare AG
Siemensstr. 3
91301 Forchheim, Deutschland
Tel.: +49 9191 180
siemens-healthineers.com

Herausgeber

Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
Core Lab Solutions
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5005, USA
Tel.: +1 914-631-8000

Lokaler Kontakt

Siemens Healthineers AG
Frankfurter Str. 110
65760 Eschborn, Deutschland
Tel.: +49 6196 7713-1111
siemens-healthineers.de