

Wertigkeit des sFlt-1/PIGF-Quotienten in bestimmten Kollektiven – was gibt es zu beachten?

Significance of the sFlt-1/PIGF Ratio in Certain Cohorts – What Needs to be Considered?



Autorinnen/Autoren

Oliver Graupner¹, Stefan Verloren², Tanja Groten³, Dietmar Schlembach⁴, Holger Stepan⁵, Bettina Kuschel¹, Anne Karge¹, Ulrich Pecks⁶

Institute

- 1 Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde, Universitätsklinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Germany
- 2 Klinik für Geburtsgynäkologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
- 3 Klinik für Geburtsgynäkologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Germany
- 4 Klinik für Geburtsgynäkologie, Klinikum Neukölln, Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH, Berlin, Germany
- 5 Klinik für Geburtsgynäkologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany
- 6 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Germany

Schlüsselwörter

sFlt-1/PIGF-Quotient, angiogene Marker, Präeklampsie

Keywords

sFlt-1/PIGF ratio, angiogenic factors, preeclampsia

eingereicht 7.3.2024

akzeptiert nach Revision 5.5.2024

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2024; 84: 629–635

DOI 10.1055/a-2320-5843

ISSN 0016-5751

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

PD Dr. Oliver Graupner
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
Universitätsklinikum rechts der Isar,
Technische Universität München
Ismaninger Str. 22
81675 München, Germany
oliver.graupner@googlemail.com
oliver.graupner@mri.tum.de

English version at:
<https://doi.org/10.1055/a-2320-5843>.

ZUSAMMENFASSUNG

Der sFlt-1/PIGF-Quotient hat sich bezogen auf den diagnostischen Algorithmus und die Prognoseabschätzung der Präeklampsie (PE) im klinischen Alltag etabliert. Mütterliche und gestationsbedingte Komorbiditäten können die Performance des sFlt-1/PIGF-Quotienten und seiner Bestandteile beeinflussen und erfordern ein entsprechendes Wissen über mögliche Fallstricke. Ziel dieser Arbeit ist es, eine aktuelle, narrative Literaturübersicht im Kontext der diagnostischen und prädiktiven Performance des sFlt-1/PIGF-Quotienten in speziellen Patientinnenkollektiven zu geben. Zu potenziellen Störfaktoren der klinischen Interpretier- und Anwendbarkeit des sFlt-1/PIGF-Quotienten zählen hier u.a. eine chronische Nierenerkrankung, Zwillingsschwangerschaften und eine mütterliche Adipositas. Dabei kommt es auf Basis von pathophysiologischen Mechanismen zu unterschiedlichen Konzentrationen von sFlt-1 und/oder PIGF im Blut der Mutter, wodurch eine Übertragung der gängigen Cut-off-Werte fehleranfällig sein kann. Inwieweit bei diesen Patientinnengruppen eine Anpassung der Cut-off-Werte erfolgen sollte, kann nur in großen prospektiven Kohortenstudien geklärt werden. Dies gilt sowohl für die Frage der Diagnose als auch Prognose.

ABSTRACT

The sFlt-1/PlGF ratio is an established tool in clinical practice, where it is part of a diagnostic algorithm and informs the prognosis of preeclampsia (PE). Maternal and gestational comorbidities can affect the performance of the sFlt-1/PlGF ratio and its constituent elements, and a good understanding of the potential pitfalls is required. The objective of this paper was to provide a current narrative review of the literature on the diagnostic and predictive performance of the sFlt-1/PlGF ratio in specific patient cohorts. Potential factors which can

negatively affect the clinical interpretability and applicability of the sFlt-1/PlGF ratio include chronic kidney disease, twin pregnancy, and maternal obesity. Pathophysiological mechanisms related to these factors and disorders can result in different concentrations of sFlt-1 and/or PlGF in maternal blood, meaning that the use of standard cut-off values in specific cohorts can lead to errors. To what extent the cut-off values should be adapted in certain patient cohorts can only be clarified in large prospective cohort studies. This applies to the use of the ratio both for diagnosis and prognosis.

Einleitung

Der sFlt-1-Quotient (sFlt-1: (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PlGF [placental growth factor]) hat sich für den diagnostischen Algorithmus hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen (HES) in der klinischen Routine bewährt [1].

Die pathophysiologische Konsequenz einer angiogenen Imbalance (zugunsten von sFlt-1 und zulasten von PlGF – ausgedrückt durch einen erhöhten sFlt-1/PlGF-Quotienten) ist die endotheliale Dysfunktion. Das dadurch bedingte Leakage der Gefäße mit konsekutivem intravasalem Volumenmangel und Minderperfusion der Organe wie Niere, Leber oder Plazenta führt zu den bekannten Präeklampsie-(PE-)Symptomen [2]. An dieser Stelle erscheint es wichtig zu betonen, dass sFlt-1 und/oder PlGF auch außerhalb der Schwangerschaft bei Endothelerkrankungen erhöht bzw. erniedrigt sein können [3, 4, 5, 6, 7]. Entsprechende Cut-off-Werte des sFlt-1/PlGF-Quotienten für die Risikoabschätzung einer PE und den Grad der plazentaren Dysfunktion, aber auch für die Prädiktion eines ungünstigen neonatalen bzw. maternalen Outcomes und assoziierten kurzen Intervalls bis zur Entbindung sind mit hohem Evidenzgrad publiziert [8, 9, 10, 11, 12] (► **Tab. 1**).

Übersicht

Im Folgenden soll der Einsatz des sFlt-1/PlGF-Quotienten und seiner Bestandteile in speziellen Patientinnenkollektiven näher beleuchtet werden. Hier geht es insbesondere um die PE-Diagnosestellung, aber auch den prädiktiven Wert der angiogenen Faktoren hinsichtlich eines adversen perinatalen Outcomes (APO).

Chronische Nierenerkrankung

Die Prävalenz der PE bei Frauen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) kann bis zu 40% betragen [18, 19], bei Frauen mit fortgeschrittenen CKD-Stadien sogar bis zu 70% [19, 20, 21]. Das überlappende klinische Erscheinungsbild beider Pathologien mit meist vorbestehender Hypertonie und Proteinurie im CKD-Kollektiv kann eine kausale Differenzierung erschweren [22]. Darüber hinaus können Erkrankungen mit renaler Dysfunktion wie ein systemischer Lupus erythematodes (SLE), die thrombozytopenische Purpura (TTP) oder das atypische hämolytisch-urämische Syndrom

(aHUS) erstmals in der Schwangerschaft auftreten bzw. exazerbieren, was die Unterscheidung plazentabedingter Komplikationen ebenso schwierig macht wie die Vorhersage des Schwangerschaftsoutcomes [23, 24]. Rolfo et al. konnten zeigen, dass trotz überlappender Merkmale (Hypertonie und Proteinurie) eine gute Differenzierung zwischen PE und CKD mittels sFlt-1/PlGF-Quotienten möglich ist. In ihrer prospektiven Kohortenstudie wiesen Patientinnen mit CKD (n = 23) im Vergleich zu Patientinnen ohne CKD (n = 34), aber mit PE (basierend auf den Diagnosekriterien Hypertonie und Proteinurie >20 + 0 SSW) signifikant niedrigere sFlt-1/PlGF-Werte auf (4,00 [Interquartilbereich {IQR}, 0,51–136,59] vs. 435,79 [IQR, 160,90–1153,53]; p < 0,001) [13]. Auch ließ sich kürzlich – korrelierend zum Grad der antiangiogenen Dysbalance auf Basis des sFlt-1/PlGF-Quotienten – eine höhere APO-Rate sowie ein kürzeres mittleres Zeitintervall bis zur Entbindung im CKD-Kollektiv (n = 171) beobachten [25]. Der Nutzen des sFlt-1/PlGF-Quotienten zur PE-Diagnostik im CKD-Kollektiv wird entsprechend in der S2k-Leitlinie „Nierenerkrankungen und Schwangerschaft“ betont [26]: „PlGF und sFlt-1 sollten als zusätzliche diagnostische Parameter herangezogen werden, wenn bei Patientinnen mit CKD eine Präeklampsie vermutet wird.“ Pathophysiologische Besonderheiten im Umsatz von PlGF bei CKD-Patientinnen sollten beachtet werden, da sich hier Fallstricke ergeben können. Außerhalb der Schwangerschaft konnten eine erhöhte PlGF-Produktion und eine erniedrigte sFlt-1-Konzentration im CKD-Kollektiv nachgewiesen werden [27, 28]. PlGF wird renal filtriert und über den Urin ausgeschieden [29]. Eine progrediente Einschränkung der Nierenfunktion im Schwangerschaftsverlauf kann somit zu höheren PlGF-Spiegeln durch die reduzierte renale Clearance führen. In der „Normalpopulation“ ist ein PlGF < 100 pg/ml suspekt bzw. mit einem höheren Risiko für eine plazentagebundene Komplikation assoziiert. Um die gleiche Sensitivität und Spezifität zu erreichen, wird empfohlen, diesen Schwellenwert bei Frauen mit CKD höher zu setzen [14]. Wiles et al. empfehlen daher eine intensivierte Überwachung bei CKD-Patientinnen mit einem PlGF-Serumwert < 150 pg/ml in >20 + 0 SSW, wobei zu beachten ist, dass der PE-Vorhersagewert mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung abnimmt [14].

► **Tab. 1** Übersicht etablierter Cut-off-Werte [8, 10] für die sFlt-1/PIGF-Ratio und deren Bestandteile in der Referenzkohorte sowie pathophysiologische Besonderheiten bei spezifischen maternalen bzw. gestationsbedingten Komorbiditäten.

	Referenzkohorte [8, 10]	chronische Nieren- erkrankung [13, 14]	Adipositas [15, 16]	Zwillingsschwanger- schaften [17]
sFlt-1	stabil in 1. und 2. Trimenon, Anstieg im 3. Trimenon	sFlt-1-Verlauf wie in Referenzkohorte	signifikant niedrigere sFlt-1-Werte bei BMI > 30	sFlt-1-Anstieg im 3. Trimenon ausgeprägter im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften
PIGF	kontinuierlicher Anstieg mit Abfall ab der 34. SSW	grundsätzlich höhere PIGF-Werte	ähnlicher PIGF-Verlauf	ähnlicher PIGF-Verlauf
sFlt-1/PIGF	fallende Werte bis zum 3. Trimenon, dann Anstieg des Quotienten	niedrige GFR korreliert mit reduzierter Aussagekraft des Quotienten	Quotient signifikant niedriger im 3. Trimenon bei BMI > 30	Quotient höher > 29 + 0 SSW
mögliche Ursache für Veränderung	–	PIGF wird renal eliminiert, Akkumulation von PIGF bei reduzierter GFR	erhöhtes Plasmavolumen TNF- α hemmt die endogene sFlt-1-Produktion	höhere plazentare Masse
sFlt-1/PIGF				
< 38	PE innerhalb der nächsten 4 Wochen unwahrscheinlich	Ein Quotient < 38 kann eine PE nicht sicher ausschließen	Datenlage unklar	etablierte Cut-offs > 29 + 0 SSW nicht übertragbar
38–85 bzw. 110	Entwicklung einer PE im Verlauf möglich, Kontrolle innerhalb von 7 Tagen empfohlen	–		
> 85 bzw. 110	PE sehr wahrscheinlich	PE sehr wahrscheinlich		
PIGF < 100	plazentare Dysfunktion wahrscheinlich	Wert > 100 schließt eine plazentare Dysfunktion nicht aus		
MTUD	Quotient > 655: Entbindung innerhalb 48 h bzw. 7 Tagen wahrscheinlich	PIGF > 150 schließt eine Entbindung innerhalb der nächsten 14 Tage mit hoher Wahrscheinlichkeit aus	Datenlage unklar	Quotient < 38: Entbindung innerhalb von 2 Wochen unwahrscheinlich
APO/AMO	Quotient < 38: unwahrscheinlich Quotient > 655: wahrscheinlich	Datenlage unklar	Quotient < 38 schließt ein APO nicht sicher aus	Quotient < 38 schließt ein APO nicht sicher aus
AMO = adverses maternales Outcome; APO = adverses perinatales Outcome; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; MTUD = mittleres Zeitintervall bis zur Entbindung				

Adipositas

Die Adipositas ist ähnlich wie der präexistente Diabetes mellitus ein Risikofaktor für die Entwicklung einer PE und, wie die PE selbst, durch ein proinflammatorisches Mikromilieu gekennzeichnet [30, 31]. Die PROGNOSIS-Studie, die gestationsalterspezifische Cut-off-Werte für die sFlt-1/PIGF-Ratio evaluierte und etablierte, unterschied nicht zwischen adipösen (BMI > 30 kg/m²) und normgewichtigen (BMI < 25 kg/m²) Frauen auf Basis des BMI [32] und untersuchte daher auch nicht, inwieweit unterschiedliche Grenzwerte für adipöse Schwangere notwendig sind oder nicht [8]. Zera et al. konnten eine inverse Korrelation von sFlt-1 und dem mütterlichen BMI beobachten, d.h. je höher der BMI, desto niedriger sFlt-1 [15]. In einer kürzlich publizierten prospektiven Observationsstudie (n = 1450 PE vs. n = 1065 Kontrollen) konnte gezeigt werden, dass Frauen mit PE und bestehender Adipositas im 2. und 3. Trimenon signifikant niedrigere sFlt-1-Konzentrationen im Vergleich zu übergewichtigen (BMI 25–30 kg/m²) und normgewichti-

gen PE-Patientinnen aufwiesen. Der sFlt-1/PIGF-Quotient wies hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf [16]. Mögliche Erklärungsansätze der erniedrigten sFlt-1-Level bei adipösen PE-Patientinnen sind das generell erhöhte Plasmavolumen sowie eine höhere Masse an extrazellulärer Matrix mit Heparinsulfat-Proteoglykanen, die sFlt-1 zersetzen können [33, 34]. Auch TNF- α (TNF- α : Tumornekrosefaktor α) kann eine Rolle spielen, ein proinflammatorischer Faktor, der bei adipösen Frauen erhöht ist und die endogene sFlt-1-Expression im Fettgewebe reduziert [35]. Zwar scheint der BMI sFlt-1 zu beeinflussen, allerdings existieren bis dato keine Studien, die alternative Grenzwerte mit ausreichender Evidenz erarbeitet haben. Der sFlt-1/PIGF-Quotient sollte und kann auch bei adipösen Schwangeren im Rahmen der PE-Diagnostik angewandt werden. Vorsicht ist jedoch geboten, wenn es um die Einschätzung eines möglichen APO auf Basis der Ratio geht. Hier konnte in einer retrospektiven Analyse gezeigt werden, dass trotz eines sFlt-1/PIGF-Quotienten < 38 im adipösen PE-Kollektiv mit einem APO gerechnet werden muss [36].

Zwillingsschwangerschaften

Die PE-Inzidenz ist bei Zwillingsschwangerschaften 2-mal höher als bei Einlingsschwangerschaften [37]. Bei Zwillingsschwangerschaften liefert der sFlt-1/PIGF-Quotient nachweislich prognostische und diagnostische Informationen [38, 39], wenngleich die Rolle der Chorionizität für die Testgenauigkeit noch nicht abschließend geklärt ist [1]. Dröge et al. konnten zeigen, dass Konzentrationsunterschiede von sFlt-1 und PIGF zwischen Einlings- und Zwillingsschwangerschaften vorliegen, wobei höhere Werte für sFlt-1 und PIGF im Zwillingsskollektiv beobachtet werden konnten [40]. Kürzlich wurden gestationsalterabhängige Referenzwerte für unauffällige Zwillingsschwangerschaften (n = 269) veröffentlicht [17]: Die Daten zeigen, dass der sFlt-1/PIGF-Quotient bei Frauen mit Zwillingsschwangerschaften bis zur 29+0 SSW ähnlich sind. Nach 29+0 SSW konnten jedoch bei Zwillingsschwangerschaften deutlich höhere sFlt-1/PIGF-Level (bedingt durch einen signifikanten Anstieg von sFlt-1) beobachtet werden, weswegen die Anwendung der Ratio >29+0 SSW weniger diskriminierend für die PE bei Zwillingsschwangerschaften zu sein scheint und die Ergebnisse entsprechend mit Vorsicht interpretiert werden sollten [1]. Als möglicher Erklärungsansatz der höheren sFlt-1/PIGF-Konzentrationen bei Zwillingen wird die größere plazentare Masse diskutiert [41]. Retrospektive Studien mit kleinen Fallzahlen zeigten zwar eine klare Korrelation der Höhe der Ratio mit einem verkürzten Intervall bis zur Entbindung [39, 42], lieferten jedoch keinen diagnostischen Mehrwert der sFlt-1/PIGF-Ratio bezogen auf die APO-Prädiktion [39, 42, 43].

Chronische und Gestationshypertonie

Patientinnen mit PE haben im Vergleich zu Patientinnen mit chronischer oder Gestationshypertonie einen signifikant erhöhten sFlt-1/PIGF-Quotienten [44]. Dabei spricht man allgemein von einer „angiogenen PE“, wenn der sFlt-1/PIGF-Quotient >85 in <34+0 SSW bzw. >110 in $\geq 34+0$ SSW ist [45]. Die chronische Hypertonie (und Gestationshypertonie) sind per se nicht mit erhöhten sFlt-1/PIGF-Leveln verbunden und die sichere Abgrenzung zur Pfropf-PE ist damit gegeben [46]. Binder et al. konnten zeigen, dass bei Schwangeren mit chronischer Hypertonie und Verdacht auf Pfropf-PE die Zunahme des sFlt-1/PIGF-Quotienten zu den herkömmlichen Diagnosekriterien, die von der International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) vorgeschlagen werden [47], die Detektionsrate eines adversen perinatalen und maternalen Outcomes (AMO) signifikant verbessert [48]. Angiogene Marker können demnach auch bei der chronischen Hypertonie in der Schwangerschaft und Gestationshypertonie routinemäßig zum Einsatz kommen.

Schwangerschaftsassozierte Leberkomplikationen

Die akute Schwangerschaftsfettleber (AFLP) und das HELLP-Syndrom stellen seltene Leberkomplikationen in der Schwangerschaft dar mit assoziierter hoher maternofetaler Morbidität und Mortalität. Abgesehen von den klinischen Merkmalen zeigen sich häufig ähnliche Laborkonstellationen wie Thrombozytopenie, Hämolyse und insbesondere erhöhte Leberenzyme [49]. Allerdings ist die Abgrenzung des HELLP-Syndroms vom AFLP mitunter schwierig, insbesondere dann, wenn keine zusätzliche Hypertension bzw. PE vorliegt. Bei der AFLP ist der Serumspiegel von sFlt-1 (im Vergleich zum HELLP-Syndrom) drastisch erhöht [50, 51, 52, 53]. Ein sFlt-1-Wert >31 100 pg/ml scheint ein zusätzlicher Parameter neben den Swansea-Kriterien zu sein, um die Aufmerksamkeit auf die AFLP zu lenken. Im Gegensatz dazu erscheinen die PIGF-Serumspiegel nur beim HELLP-Syndrom erniedrigt. Dies passt zur charakteristischen plazentaren Dysfunktion beim HELLP-Syndrom (und der normalen Plazentafunktion bei der AFLP) und unterstreicht damit die unterschiedlichen Entitäten beider Pathologien [53]. Erhöhte sFlt-1-Serumspiegel wurden auch außerhalb der Schwangerschaft bei chronischen Lebererkrankungen beobachtet [54]. Untersuchungen am Mausmodell zur Rolle von sFlt-1 bei Leberfunktionseinschränkungen [55, 56] legen nahe, dass hohe sFlt-1-Serumspiegel bei Patienten mit AFLP nicht nur ein Epiphänomen, sondern ein wesentlicher Auslöser dieser Erkrankung sind [53]. Bezogen auf das HELLP-Syndrom erscheint der sFlt-1/PIGF-Quotient in der seltenen Konstellation eines isolierten HELLP-Syndroms (ohne PE) deutlich niedriger zu sein [57].

Rheumatische Erkrankungen

Patientinnen mit rheumatoiden Erkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes (SLE), dem Sjögren-Syndrom, der systemischen Sklerose, der Dermatomyositis oder rheumatoiden Arthritis haben ein erhöhtes Risiko für eine PE [58]. Die Differenzialdiagnosen PE und HELLP-Syndrom zu Schüben einer Lupusnephritis, einer Vaskulitis oder einer renalen Krise im Rahmen einer Systemsklerose können oftmals schwierig sein. Zur Differenzialdiagnose der PE kann mithilfe des sFlt1/PIGF-Quotienten ein sicherer Hinweis auf eine plazentare Beteiligung gewonnen werden [59]. In einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie konnte bei Patientinnen mit SLE und/oder Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom gezeigt werden, dass der sFlt1/PIGF-Quotient im 2. Trimenon (neben anderen Faktoren wie bspw. der Notwendigkeit von Antihypertensiva) einer der stärksten Prädiktoren für ein APO ist [60]. Die Sektion „Maternale Erkrankungen in der Schwangerschaft“ der Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin (AGG) betont deshalb in ihrem Positionspapier zum „Management von rheumatischen Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit“: „Mittels [...] Bestimmung des sFlt1/PIGF-Quotienten im 2. und 3. Trimenon kann man differenzialdiagnostisch eine plazentare Beteiligung prognostisch umschreiben“ [59].

Differenzialdiagnose bei thrombotischer Mikroangiopathie/thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura

Erkrankungen aus dem Formenkreis der thrombotischen Mikroangiopathie wie das aHUS und die TTP können sich in Schwangerschaft und Wochenbett manifestieren und ein klinisches Bild entwickeln, das sich mit geburtsmedizinischen Erkrankungen wie schwerer PE und (postpartalem) HELLP-Syndrom überschneidet. Da die möglichen therapeutischen Optionen sehr unterschiedlich sind, sind Biomarker wünschenswert, die differenzieren oder anzeigen können, ob das primäre pathogenetische Problem eine placentare Dysfunktion ist. In einer Arbeit aus dem Jahr 2023 wurde untersucht, inwieweit bei Patienten mit TTP der sFlt1/PIGF-Quotient verändert ist. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl bei angeborener als auch erworbener Form der TTP der sFlt1/PIGF-Quotient bei einem relevanten Anteil der Patientinnen, aber nicht bei allen erhöht war (27,3%–52,2%). Bezüglich des Outcomes dieser Schwangerschaften (mütterliches und fetales Überleben) zeigte sich bei TTP kein Unterschied zwischen den Fällen mit normalem und pathologischem angiogenen Status. In Anerkennung der Tatsache, dass sich TMA und placentare Dysfunktion auch in Kombination bzw. sich gegenseitig beeinflussend entwickeln können, lassen hier die angiogenen Marker keine eindeutige Differenzierung bezüglich des „Primums“ zu und haben keinen prognostischen Aussagewert bezüglich des Outcomes bei TTP [61].

Schlussfolgerung

Mütterliche und gestationsbedingte Komorbiditäten können potenzielle Störfaktoren der klinischen Interpretier- und Anwendbarkeit des sFlt-1/PIGF-Quotienten und ihrer Bestandteile sein. Aktuelle Arbeiten deuten darauf hin, dass Schwangere mit Komorbiditäten möglicherweise generell eine PE mit milderem Anstieg des sFlt-1/PIGF-Quotienten entwickeln als Schwangere ohne Komorbiditäten. Eine mögliche Begründung hierfür ist eine präexistente endotheliale Dysfunktion, die unter Umständen die Schwelle für eine antiangiogene Imbalance senken kann [62]. Prospektive Studien mit großer Fallzahl sollten klären, inwieweit eine Anpassung etablierter Cut-off-Werte sowohl was die PE-Diagnosestellung als auch die APO-Prädiktion betrifft, in bestimmten Kollektiven sinnvoll erscheint.

Interessenkonflikt

HS: Vortrags- und Beratertätigkeit für Sanofi, Alexion, Roche Diagnostics und Norgine. SV: Speaker fees: Thermo Fisher Scientific, Roche Diagnostics, Comanche Biopharma, Alexion Advisory Board: Siemens, Beckman Coulter, Comanche Biopharma.

References/Literatur

- [1] Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PIGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2022; 27: 42–50. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.12.003
- [2] Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226 (Suppl 2): S1019–S1034. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.022
- [3] Greco M, Palumbo C, Sicuro F et al. Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 Is A Marker of Endothelial Dysfunction During Sepsis. *J Clin Med Res* 2018; 10: 700–706. DOI: 10.14740/jocmr3505w
- [4] Dupont V, Kanagaratnam L, Goury A et al. Excess Soluble fms-like Tyrosine Kinase 1 Correlates With Endothelial Dysfunction and Organ Failure in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. *Clin Infect Dis* 2021; 72: 1834–1837. DOI: 10.1093/cid/ciaa1007
- [5] Greco M, Suppressa S, Lazzari RA et al. sFlt-1 and CA 15.3 are indicators of endothelial damage and pulmonary fibrosis in SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep* 2021; 11: 19979. DOI: 10.1038/s41598-021-99470-y
- [6] Dewerchin M, Carmeliet P. PlGF: a multitasking cytokine with disease-restricted activity. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a011056. DOI: 10.1101/cshperspect.a011056
- [7] Theilade S, Lajer M, Jorsal A et al. Evaluation of placental growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in patients with Type 1 diabetes with and without diabetic nephropathy. *Diabet Med* 2012; 29: 337–344. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03482.x
- [8] Zeisler H, Llorba E, Chantraine F et al. 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
- [9] Cerdeira AS, O’Sullivan J, Ohuma EO et al. Performance of soluble fms-like tyrosine kinase-1-to-placental growth factor ratio of ≥ 85 for ruling in preeclampsia within 4 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224: 322–323. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.11.007
- [10] Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O et al. New gestational phase-specific cut-off 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. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787
- [11] Villalain C, Herraiz I, Valle L et al. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Extremely High Values for the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e015548. DOI: 10.1161/JAHA.119.015548
- [12] Rana S, Powe CE, Salahuddin S et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012; 125: 911–919. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054361
- [13] Rolfo A, Attini R, Nuzzo AM et al. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney Int* 2013; 83: 177–181. DOI: 10.1038/ki.2012.348
- [14] Wiles K, Bramham K, Seed PT et al. Placental and endothelial biomarkers for the prediction of superimposed pre-eclampsia in chronic kidney disease. *Pregnancy Hypertens* 2021; 24: 58–64. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.02.010
- [15] Zera CA, Seely EW, Wilkins-Haug LE et al. The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 247.e1–247.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.03.020
- [16] Jääskeläinen T, Heinonen S, Hämäläinen E et al. FINNPEC. Impact of obesity on angiogenic and inflammatory markers in the Finnish Genetics of Pre-eclampsia Consortium (FINNPEC) cohort. *Int J Obes (Lond)* 2019; 43: 1070–1081. DOI: 10.1038/s41366-018-0217-8

- [17] De La Calle M, Delgado JL, Verlohren S et al. Gestational Age-Specific Reference Ranges for the sFlt-1/PlGF Immunoassay Ratio in Twin Pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2021; 48: 288–296. DOI: 10.1159/000514378
- [18] Zhang JJ, Ma XX, Hao L et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1964–1978. DOI: 10.2215/CJN.09250914
- [19] Leañós-Miranda A, Campos-Galicia I, Ramírez-Valenzuela KL et al. Urinary IgM excretion: a reliable marker for adverse pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2019; 32: 241–251. DOI: 10.1007/s40620-018-0536-9
- [20] Piccoli GB, Attini R, Vasario E et al. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 844–855. DOI: 10.2215/CJN.07911109
- [21] Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ* 2008; 336: 211–215. DOI: 10.1136/bmj.39406.652986.BE
- [22] Wiles K, Chappell LC, Lightstone L et al. Updates in Diagnosis and Management of Preeclampsia in Women with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15: 1371–1380. DOI: 10.2215/CJN.15121219
- [23] Hirashima C, Ogoyama M, Abe M et al. Clinical usefulness of serum levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio to rule out preeclampsia in women with new-onset lupus nephritis during pregnancy. *CEN Case Rep* 2019; 8: 95–100. DOI: 10.1007/s13730-018-0373-7
- [24] Verlohren S, Dröge LA. The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226 (Suppl 2): S1048–S1058. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.046
- [25] Molina-Pérez CJ, Nolasco-Leaños AG, Carrillo-Juárez RI et al. Clinical usefulness of angiogenic factors in women with chronic kidney disease and suspected superimposed preeclampsia. *J Nephrol* 2022; 35: 1699–1708. DOI: 10.1007/s40620-022-01299-9
- [26] Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN). Pregnancy and renal disease. Guideline of the DGGG and OEGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/090, September 2021). 2021. Zugriff am 09. Juni 2024 unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-090.html>
- [27] Levine RJ, Thadhani R, Qian C et al. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *JAMA* 2005; 293: 77–85. DOI: 10.1001/jama.293.1.77
- [28] Matsui M, Takeda Y, Uemura S et al. Suppressed soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production aggravates atherosclerosis in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014; 85: 393–403. DOI: 10.1038/ki.2013.339
- [29] Onoue K, Uemura S, Takeda Y et al. Reduction of circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 plays a significant role in renal dysfunction-associated aggravation of atherosclerosis. *Circulation* 2009; 120: 2470–2477. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.867929
- [30] Wei YM, Yang HX, Zhu WW et al. Risk of adverse pregnancy outcomes stratified for pre-pregnancy body mass index. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 2205–2209. DOI: 10.3109/14767058.2015.1081167
- [31] Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK et al. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules* 2020; 10: 291. DOI: 10.3390/biom10020291
- [32] WHO. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic; Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series Geneva, Switzerland: WHO; 2000. ; 894: 1–253
- [33] Spradley FT, Palei AC, Granger JP. Obese melanocortin-4 receptor-deficient rats exhibit augmented angiogenic balance and vasorelaxation during pregnancy. *Physiol Rep* 2013; 1: e00081. DOI: 10.1002/phy2.81
- [34] Mariman EC, Wang P. Adipocyte extracellular matrix composition, dynamics and role in obesity. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 1277–1292. DOI: 10.1007/s00018-010-0263-4
- [35] Herse F, Fain JN, Janke J et al. Adipose tissue-derived soluble fms-like tyrosine kinase 1 is an obesity-relevant endogenous paracrine adipokine. *Hypertension* 2011; 58: 37–42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171322
- [36] Karge A, Desing L, Haller B et al. Performance of sFlt-1/PlGF Ratio for the Prediction of Perinatal Outcome in Obese Pre-Eclamptic Women. *J Clin Med* 2022; 11: 3023. DOI: 10.3390/jcm11113023
- [37] von Versen-Höynck F, Schaub AM, Chi YY et al. Increased Preeclampsia Risk and Reduced Aortic Compliance With In Vitro Fertilization Cycles in the Absence of a Corpus Luteum. *Hypertension* 2019; 73: 640–649. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12043
- [38] Rana S, Hacker MR, Modest AM et al. Circulating angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies with suspected preeclampsia. *Hypertension* 2012; 60: 451–458. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195065
- [39] Binder J, Palmrich P, Pateisky P et al. The Prognostic Value of Angiogenic Markers in Twin Pregnancies to Predict Delivery Due to Maternal Complications of Preeclampsia. *Hypertension* 2020; 76: 176–183. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14957
- [40] Dröge L, Herraiz I, Zeisler H et al. Maternal serum sFlt-1/PlGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in comparison with singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 286–293. DOI: 10.1002/uog.14760
- [41] Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 428.e1–428.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.10.783
- [42] Karge A, Seiler A, Flechsenhar S et al. Prediction of adverse perinatal outcome and the mean time until delivery in twin pregnancies with suspected pre-eclampsia using sFlt-1/PlGF ratio. *Pregnancy Hypertens* 2021; 24: 37–43. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.02.003
- [43] Saleh L, Tahitu SIM, Danser AHJ et al. The predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio on short-term absence of preeclampsia and maternal and fetal or neonatal complications in twin pregnancies. *Pregnancy Hypertens* 2018; 14: 222–227. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.03.014
- [44] Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 58.e1–58.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.07.037
- [45] Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). Hypertensive Pregnancy Disorders: Diagnosis and Therapy. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF-Registry No. 015/018, March 2019). 2019. Zugriff am 09. Juni 2024 unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-018#anmeldung>
- [46] Perni U, Sison C, Sharma V et al. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension* 2012; 59: 740–746. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181735
- [47] Brown MA, Magee LA, Kenny LC et al. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension* 2018; 72: 24–43. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803
- [48] Binder J, Kalafat E, Palmrich P et al. Should angiogenic markers be included in diagnostic criteria of superimposed pre-eclampsia in women with chronic hypertension? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; 59: 192–201. DOI: 10.1002/uog.23711
- [49] Minakami H, Morikawa M, Yamada T et al. Differentiation of acute fatty liver of pregnancy from syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet counts. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 641–649. DOI: 10.1111/jog.12282

- [50] Suzuki H, Nagayama S, Hirashima C et al. Markedly higher sFlt-1/PlGF ratio in a woman with acute fatty liver of pregnancy compared with HELLP syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45: 96–103. DOI: 10.1111/jjog.13786
- [51] Neuman RI, Hesselink ERM, Saleh L et al. Angiogenic markers are elevated in women with acute fatty liver of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 465–466. DOI: 10.1002/uog.21912
- [52] Brügge M, Pecks U, Iannaccone A et al. Akute Schwangerschaftsfettleber – Fallserie einer seltenen Schwangerschaftskomplikation [Acute Fatty Liver of Pregnancy – Case Series]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2023; 227: 466–473. DOI: 10.1055/a-2096-6230
- [53] Trottmann F, Raio L, Amylidi-Mohr S et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1): A novel biochemical marker for acute fatty liver of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021; 100: 1876–1884. DOI: 10.1111/aogs.14218
- [54] Coulon S, Heindryckx F, Geerts A et al. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications. *Liver Int* 2011; 31: 146–162. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02369.x
- [55] Oe Y, Ko M, Fushima T et al. Hepatic dysfunction and thrombocytopenia induced by excess sFlt1 in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Sci Rep* 2018; 8: 102. DOI: 10.1038/s41598-017-18260-7
- [56] Uda Y, Hirano T, Son G et al. Angiogenesis is crucial for liver regeneration after partial hepatectomy. *Surgery* 2013; 153: 70–77. DOI: 10.1016/j.surg.2012.06.021
- [57] Trottmann F, Baumann M, Amylidi-Mohr S et al. Angiogenic profiling in HELLP syndrome cases with or without hypertension and proteinuria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 243: 93–96. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.10.021
- [58] Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 529–556. DOI: 10.1002/art.41191
- [59] Kuschel B, Schäfer-Graf UM, Schmidt M et al. AGG – Section Maternal Diseases in Pregnancy. Management of Rheumatic Diseases During Pregnancy and Breastfeeding: Position Paper of the Working Group for Obstetrics and Prenatal Medicine in the German Society for Gynecology and Obstetrics e.V. (AGG - Section Maternal Diseases in Pregnancy). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2024; 84: 130–143. DOI: 10.1055/a-2201-2680
- [60] Kim MY, Buyon JP, Guerra MM 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; 214: 108.e1–108.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.09.066
- [61] Béranger N, Tsatsaris V, Coppo P et al. High sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio in Pregnancy-Onset Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Hypertension* 2023; 80: e140–e142. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.20987
- [62] Tanner MS, de Guingand D, Reddy M et al. The effect of comorbidities on the sFLT-1:PlGF ratio in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2022; 29: 98–100. DOI: 10.1016/j.preghy.2022.06.008