

Angiogenetiske faktorer kan bruges ved mistanke om svangerskabsforgiftning

Mille Kyhn Andrea¹ & Jacob Alexander Lykke^{1,2}

STATUSARTIKEL

1) Det Sundhedsfaglige Fakultet, Københavns Universitet
2) Gynækologisk og Obstetrisk Afdeling, Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger
2015;177:V11140638

Præeklamsi komplicerer ca. 7% af alle graviditeter [1] og er medvirkende til 16% af den materielle mortalitet i den vestlige verden [2]. Den ætiologiske baggrund er fortsat ukendt, men de patofysiologiske teorier tager i dag udgangspunkt i en ufuldstændig implantation af placenta, hvilket fører til inflammatorisk respons og dysfunktion af endotelet [3].

Præeklamsi defineres fortsat som nyopstået hypertension (systolisk blodtryk > 140 mmHg og/eller diastolisk blodtryk > 90 mmHg) og proteinuri (0,3 g/24 timer) [1]. Hertil kommer varierende grader af symptomer og gradering af blodtryk, symptomer og biokemi; jo sværere tilstanden er, desto større er risikoen for komplikationer som eklamsi, intrakraniale blødninger, føtal væksthæmning, moderkageløsning og dødfødsel. Derfor følges kvinder, der udviser symptomer på præeklamsi, tæt i klinikken [4].

I de fleste tilfælde udvikler præeklamsien sig ikke ud over let hypertension og proteinuri uden komplikationer for hverken moder eller barn; forudsigeligheden af dette er dog fortsat en klinisk udfordring. Ingen metode har på nuværende tidspunkt vist sig velegnet, idet de har en lav prædiktiv værdi eller måler på allerede opståede organskader [5, 6]. Hvis kvinderne kan risikovurderes bedre, og antallet af falskt positive diagnoser dermed nedsættes, vil man både kunne målrette behandlingen og spare mange kvinder for unødige bekymring og undersøgelser.

I de seneste år har flere studier vist en sammenhæng imellem de pro- og antiangiogenetiske faktorer og præeklamsi [1, 3, 7]. Disse proteiner omfatter

blandt andre *placental growth factor* (PlGF) og *soluble fms-like tyrosin kinase 1* (sFlt-1).

Ved præeklamsi ses sænkede koncentrationer af PlGF, som er en angiogenetisk faktor fra *vascular endothelial growth factor* (VEGF)-familien. Det frigives i graviditeten fra de invaderende trofoblastceller. PlGF binder til VEGF-receptorer, som sidder på endotelvævet og hjælper med opbygning og opretholdelse af endotelet i den materielle/føtale barriere.

sFlt-1 er en VEGF-receptor, der mangler det transmembrane og cytosolære domæne og derfor er frit i plasma. Ved bl.a. præeklamsi ses forhøjet niveau af sFlt-1, der således binder til PlGF, som herved forhindres i at aktivere de endotelbundne VEGF-receptorer [8]; denne nedsatte stimulering fører til endotelial dysfunktion i form af hypertension og glomerulær dysfunktion i form af proteinuri (histologisk ses klassisk glomerulær endoteliose), som karakteriserer præeklamsi [9, 10] (Figur 1)

Vi har gennemgået litteraturen systematisk for studier, hvor man har undersøgt sammenhængen mellem diagnosticeringen af præeklamsi samt den efterfølgende udvikling af syndromet og de angiogenetiske faktorer, PlGF og sFlt-1/PlGF-ratio, med henblik på den kliniske anvendelighed.

DIAGNOSTICERING

Generelt ses det, at diagnosen præeklamsi er relateret til en lavere PlGF-koncentration og en højere sFlt-1/PlGF-ratio end i normale graviditeter [11-23] (Tabel 1). I to studier har man ikke kunnet påvise denne forskel [24, 26], hvilket kan tilskrives små populationer i disse studier.

Inddelingen af syndromet er forskellig i de enkelte studier, det gælder sværhedsgrad af symptomerne, organpåvirkning og tidspunkt for symptomdebut eller forløsning med en skæringsgrænse ved både 32 og 34 uger. I seks studier har man undersøgt, om de angiogenetiske faktorer kan bruges til at differentiere imellem kvinder med sen og tidlig præeklamsi. Generelt har man fundet, at jo tidligere symptomdebut, des større forskel er der i de angiogenetiske faktorer [18, 19, 21, 26, 28, 29]. I to studier har man også fundet, at der er en direkte korrelation imellem lavere PlGF-koncentration, højere sFlt-1/



FAKTABOKS

Angiogenetiske faktorer kan bruges ved mistanke om præeklamsi.

De nuværende metoder til risikostratificering af præeklamsi har en lav sensitivitet og specificitet.

Koncentrationen af *placental growth factor* (PlGF) er lavere hos kvinder, som har præeklamsi, end hos kvinder, som ikke har præeklamsi.

Forholdet mellem koncentrationerne af *soluble fms-like tyrosin kinase-1* (sFlt-1) og PlGF (sFlt-1/PlGF-ratio) er højere hos kvinder, som har præeklamsi, end hos kvinder, som ikke har præeklamsi.

PlGF-koncentration og sFlt-1/PlGF-ratio kan bruges i diagnosticering og risikostratificering af kvinder, hvor man har mistanke om præeklamsi.

PlGF-ratio og tidligere symptomdebut ($r = 0,39$, $r = 0,55$ for PlGF) ($r = -0,56$ for sFlt-1-PlGF) [18, 21]. Sensitiviteten og specificiteten for målingerne synes generelt at være højest for prædiktionen af præeklamsi med tidlig debut (Tabel 2) [11, 25, 30]. Kun i tre studier [16, 19, 21] har man undersøgt brugen af de angiogenetiske faktorer til inddeling i forhold til syndromets sværhedsgrad og komplikationer. Mens man i det ene studie [16] fandt en sammenhæng mellem sværhedsgraden af syndromet og lavere PlGF-koncentration hos kvinder med svær præeklamsi end hos kvinder med let præeklamsi, kunne man i de to andre studier [19, 21] ikke finde denne sammenhæng.

Til diagnosticering af præeklamsi viser studierne generelt en høj sensitivitet og specificitet for målingerne af PlGF-koncentration og sFlt-1/PlGF-ratio (Tabel 2). I et studie [17] har man valgt at fiksere specificiteten på 95% og opnåede dermed en sensitivitet på 29% for sFlt-1/PlGF-ratio og 36% for PlGF-koncentration. Mens man i de fleste studier arbejder med en enkelt skæringsværdi eller en optimering i forhold til sensitivitet og specificitet, har Verlohren *et al* [11] lavet en todelt skæringsværdi for sFlt-1/PlGF-ratio. Chappell *et al* [29] lavede for PlGF-koncentration ligeledes en todelt skæringsværdi og inddelte dermed kvinderne i tre grupper. Målingerne på de meget lave PlGF-koncentrationer gav som hos Verlohren *et al* [11] en højere specificitet på bekostning af en lavere sensitivitet.

KOMPLIKATIONER

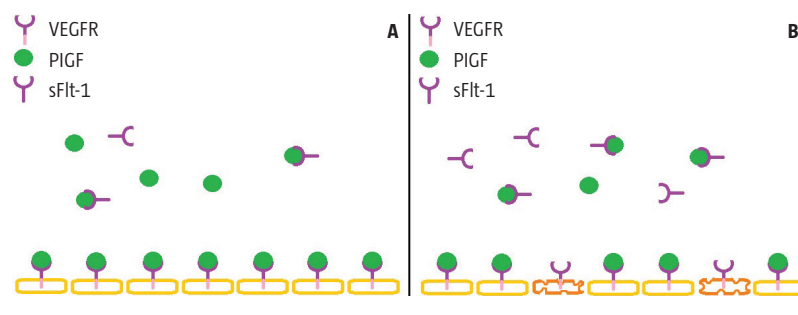
Studierne viser alle en signifikant forskel i PlGF-koncentration og sFlt-1/PlGF-ratio hos kvinder, som senere fik komplikationer i form af svær præeklamsi med organpåvirkning, HELLP-syndrom, eklamsi, dissemineret intravaskulær koagulation, hjerneblødninger, abruptio placentae, lungeødem, nyresvigt, *small for gestational age* < 10-percentil, nedsat umbilikalflow og interuterin fosterdød, eller som fik igangsatt fødslen eller fik foretaget kejsersnit på grund af udvikling i symptomerne på præeklamsi [15, 27-29]. Flere af studierne viser en øget oddsratio for udvikling af komplikationer i forbindelse med en præeklamsidiagnose [15, 27, 28], hvilket er tydeligst ved de tidlige graviditetskomplikationer. For komplikationer omkring terminen synes enkelte studier ikke at kunne vise nogen forskel [27].

DISKUSSION

Præeklamsi er et heterogent syndrom, og den store forskellighed i besværliggør en samlet diagnose med ensartet udvikling og prognose. Kvinder med symptomer på præeklamsi bliver på nuværende tids-

FIGUR 1

A. I den normale graviditet stimulerer *placental growth factor* (PlGF)-endotelet via *vascular endothelial growth factor*-receptorer (VEGFR). B. I den præeklampsiske graviditet er der mere *soluble fms-like tyrosin kinase* (sFlt-1) og dermed mindre tilgængeligt PlGF for receptorerne.



punkt undersøgt flere gange om ugen [4], og formålet med disse kliniske og parakliniske undersøgelser er at fastslå, om der er organpåvirkning, og vurdere, om sygdommen udvikler sig i en retning, der kræver umiddelbar forløsning. Metoderne er ikke optimale, da de enten er tertiære, dvs. måler på allerede opståede organskader, eller har en lav sensitivitet og specificitet [5, 6]. Ud fra et forsigtighedsprincip er der derfor mange kvinder, som ender med falsk positive resultater. Da forløsning stadig er den eneste kur mod præeklamsi, er valget af handling oftest en afvejning imellem moderens og barnets velbefindende. Dage kan være afgørende for morbiditets- og mortalitetsrisikoen hos den nyfødte, men kan samtidig lede til en uønsket udvikling i sygdommen hos moderen. Der er derfor et behov for prædiktive målinger, som har højere sensitivitet og specificitet. Samtidig skal testen være let at udføre. Måling af de angiogenetiske faktorer PlGF og sFlt-1/PlGF-ratio lever op til det krav.

Ifølge de danske kliniske retningslinjer [4] inddeles præeklamsi efter graden af symptomer i en svær og en mild form. Lav gestationsalder (< 34 uger) øger risikoen for materielle komplikationer med op til 20 gange i forhold til præeklamsi ved termin [1] og har samtidig en betydning for den neonatale mortalitet og morbiditet. Kvinder med debut før uge 34 behandles således i dag på samme måde som kvinder med svære symptomer og bliver som oftest indlagt med henblik på stabilisering eller forløsning. Mens man i flere studier har beskæftiget sig med gestationsalder ved debut, er det et fåtal af studierne, hvor man har undersøgt forskellen mellem kvinder, som får svær præeklamsi, og kvinder, der får mild præeklamsi. Om der kan ses en forskel mellem de to grupper, er man uenige om i studierne [16, 19, 21].

De angiogenetiske faktorer kan ud over vurdering af, hvilke kvinder der vil få klinisk præeklamsi,

TABEL 1

Reference	Kvinder med PE (kontrol), n	PIGF, pg/ml		p-værdi	AUC	komplikationer		p-værdi	AUC
		diagnostisering				uønsketudfald, median ± SD (IQR)	intet uønsket udfald, median ± SD (IQR)		
		præeklamsi, median ± SD (IQR) [95% KI]	rask kontrol, median ± SD (IQR)						
Aggarwal et al [23]	110 (108)	96,1 ± 46,4	508,2 ± 332,3	< 0,001					
Gómez-Arriaga et al [24]	38 (10) 23	212 ± 263 ^a 49 ± 72 ^b	272 ± 28 ^a	NS					
Kaufmann et al [22]	21 (42)	62,3 (40,3-116,3)	206,8 (58,7-1.590)	< 0,001	0,95				
Kim et al [21]	62 (62)	159,6 ± 87,7	423,5 ± 219,6	< 0,0001					
Livingston et al [20]	21 (21)	138 ± 119 110 (5,7-581)	531 ± 339 564 (16-1233)	< 0,0001 < 0,0001					
Molvarec et al [19]	54 (58) 26 28	98 (63,7-146) 116 (91,8-176) ^c 73,3 (41,9-132) ^d	183 (126-307)	< 0,001 < 0,05 < 0,05	0,77				
Ohkuchi et al [25]	14 (65) 20 (65)	1,84 ± 0,28 ^e 2,20 ± 0,26 ^e	2,78 ± 0,24 ^e 2,51 ± 0,27 ^e	< 0,001 < 0,001					
Reimer et al [17]	42 (81)	81,5 ± 64,5	139,2 ± 135,6	< 0,001					
Robinson et al [16]	80 (32)	75 ± 14	391 ± 54	< 0,0001					
Sibiude et al [15]	40 (96) 40 (58)	2,9 ± 1,4 ^e 3,1 ± 1,5 ^{e,f}	3,7 ± 1,6 ^e 4,4 ± 1,5 ^{e,f}	0,02 0,0000					
Sunderji et al [14]	38 (388)	12,1 [8,3-19,6]	447 [396-520]	< 0,001	0,98				
Teixeira et al [13]	23 (9)	Ca. 50 g	Ca. 500 g	0,0001					
Vaisbuch et al [12]	37 (40)	104 (63,1-190)	335,6 (220,6-646)	< 0,001					
Verlohren et al [11]	234 (468) 100 (200) 134 (268)				0,91				
Zhao et al [26]	8 (12) 15 (12)	32,93 ± 19,04 ^k 41,43 ± 27,14 ^m	21,14 ± 8,43 ^l 21,14 ± 8,43 ^l	NS NS					
Sibiude et al [15]	67 (29) 39 (26) 58 ⁿ 31 ⁿ					2,9 ± 1,5 2,4 ± 1,1 ⁱ 3,0 ± 1,5 ^o 2,0 ± 0,5 ^p	4,3 ± 1,4 5,1 ± 1,3 ⁱ 4,3 ± 1,5 ^o 5,1 ± 1,3 ^p	< 0,001 < 0,001 0,001 < 0,001	0,87/ 0,75
Moore et al [27]	78 (198) 45 (83) 33 (115) 32 (19) 51 (63) 27 (163)					96 (34-171) ^q 101 (38-198) ^r 86 (33-141) ^s 66 (28-145) ^o 73 (33-151) ^t 128 (65-193) ^u	157 (107-261) ^q 146 (93-244) ^r (112-287) ^s 258 (180-314) ^o 202 (93-312) ^t 150 (108-241) ^u	< 0,0001 0,017 < 0,0001 0,002 > 0,0001 0,09	
Rana et al [26]	223 (312) 158(105)					124 (66-222) 49 (25-91) ^p	281 (158-538) 440 (186-793) ^p		0,75 0,88
Chappell et al [27]	39 (168) 14 (95) 20 (150)					19 (10-132) 36 (15-100) 29 (10-92)	107 (20-365) 40 (15-146) 31 (15-81)		0,87

AUC = areal under kurven for ROC; GA = gestationsalder; IQR = *interquartile range*; KI = konfidensinterval; NS = nonsignifikant; PE = præeklamsi; PIGF = *placental growth factor*; ROC = *receiver operating characteristic*; SD = standardafvigelse; sFlt = *soluble fms-like tyrosin kinase*.

a) GA ved fødsel ≥ 34 + 0. b) GA ved fødsel < 34 + 0. c) GA ved PE-debut ≥ 37. d) GA ved PE-debut < 37. e) Log, transformeret. f) Mistænkt PE. g) Eksakt værdi ikke angivet i studie, aflæst. h) PIGF/sFlt-1-ratio. i) GA ved PE-debut < 34. j) GA ved PE debut ≥ 34. k) GA ved PE-debut < 33. l) GA uge 33-39 ved måling. m) GA ved PE-debut > 33. n) Samlet antal patienter. o) Kvinder mistænkt for PE. p) Kvinder GA < 34 uger. q) Alle patienter. r) Kvinder med PE-diagnose. s) Kvinder uden PE-diagnose. t) GA < 37 uger. u) GA > 37 uger.

sFlt-1/PIGF diagnosticering				komplikationer			
præeklamsi, median ± SD (IQR)	rask kontrol, median ± SD (IQR)	p-værdi	AUC	uønsket udfald, median (IQR)	intet uønsket udfald, median (IQR)	p-værdi	AUC
591,1 ± 468,4	19,4 ± 17,9	< 0,001					
95 ± 134 ^a	39 ± 33 ^a	NS					
520 ± 359 ^b			0,98				
70,5 (31,8-144)	15,6 (8,52-36,6)	< 0,001	0,81				
70,5 (32,9-109) ^c		NS					
81,6 (24,5-271) ^d		NS					
1,76 ± 0,41 ^e	-0,18 ± 0,27 ^e	< 0,001					
1,29 ± 0,26 ^e	0,53 ± 0,33 ^e	< 0,001					
145,8 ± 215	59,1 ± 100	< 0,001					
			0,99				
0,0047 (0,0025-0,0161) ^h	0,058 (0,024- 0,167) ^h	< 0,001					
185 (92,5-427)	7,78 (3,29-23,9)	< 0,001	0,94				
424 (186-717) ⁱ	3,68 (2,03-7,5) ⁱ	< 0,001					
129 (59-207) ⁱ	16,2 (6,5-37,0) ⁱ	< 0,001					
				51 (15-126)	11 (4-28)		0,78
				248 (111-547) ^p	4 (2-13) ^p	< 0 001	0,9

PIGF-koncentration og sFlt-1/PIGF-ratio i forhold til diagnose og komplikationer.

TABEL 2

Sensitivitet og specificitet for PIGF-koncentration og sFlt-1/PIGF-ratio.

Reference	Patienter (kontrol), n	Diagnosticering		Komplikationer			
		måling	sensitivitet, %	specificitet, %	måling	sensitivitet, %	specificitet, %
Gómez-Arriaga et al [24]	10 (22)	sFlt-1/PIGF-ratio > 85	50	70			
		sFlt-1/PIGF- > 95. centil	50	65			
Molvarec et al [19]	54 (58)	sFlt-1/PIGF-ratio > 31,2	75,9	74,1			
		PIGF < 146 pg/ml	77,8	70,7			
Reimer et al [17]	42 (81)	sFlt-1/PIGF-ratio (specificitet = 95%)	29,3	95			
		PIGF (specificitet = 95%)	35,5	95			
Verlohren et al [11]	71 (268)	sFlt-1/PIGF-ratio > 85 (alle patienter)	82	95			
	37 (268)	sFlt-1/PIGF-ratio > 85 (tidlig debut)	97	89			
	34 (268)	sFlt-1/PIGF-ratio > 85 (sen debut)	89	74			
Sunderji et al [14]	39 (388)	sFlt-1/PIGF-ratio > 137	96	97			
		PIGF < 94 pg/ml	96	95			
Ohkuchi et al [25]	34 (144)	sFlt-1/PIGF-ratio > 45 (alle patienter)	97	95			
	15 (144)	sFlt-1/PIGF-ratio > 45 (tidlig debut)	100	95			
	19 (144)	sFlt-1/PIGF-ratio > 45 (sen debut)	95	95			
Verlohren et al [11]	234 (486)	sFlt-1/PIGF-ratio > 85 (alle patienter)	75,6	95,5			
	100 (200)	sFlt-1/PIGF-ratio > 85 (tidlig debut)	88	99,5			
	100 (200)	sFlt-1/PIGF-ratio < 33 (tidlig debut)	95	94			
	134 (268)	sFlt-1/PIGF-ratio > 110 (sen debut)	58,2	95,5			
	134 (268)	sFlt-1/PIGF-ratio < 33 (sen debut)	89,6	73,1			
Chappell et al [29]	76 (211) ^a				PIGF < 5. centil (GA < 35)	96	55
	67 (70) ^a				PIGF < 5. centil (GA 35-36)	70	64
	86 (115) ^a				PIGF < 5. centil (GA ≥ 37)	57	77
	76 (211) ^a				PIGF < 12 pg/ml (GA < 35)	63	90
	67 (70) ^a				PIGF < 12 pg/ml (GA 35-36)	22	91
	86 (115) ^a				PIGF < 12 pg/ml (GA ≥ 37)	26	89
	39 (98) ^b				PIGF < 100 pg/ml (GA 35-36)	95	32
Rana et al [28]	59 (117)				sFlt-1/PIGF-ratio < 85	72,9	94

GA = gestationsalder; PE = præeklampsi; PIGF = placental growth factor; sFlt = soluble fms-like tyrosin kinase.

a) PE der kræver fødsel inden for 14 dage.

b) PE der kræver fødsel inden GA 37 + 0.

også bruges til vurdering af, om kvinderne får komplikationer uafhængigt af andre risikofaktorer såsom alder, vægt, rygning og systolisk blodtryk før graviditet [15, 27].

IMPLEMENTERING I DET DANSKE SUNDHEDSSYSTEM?

Måling af PIGF-koncentration og sFlt-1/PIGF-ratio har bedre diagnostisk og prædiktiv værdi end de nuværende metoder [15, 27]. sFlt-1/PIGF-ratio er bedre til skelnen mellem kvinder med og kvinder uden præeklamsi end PIGF-koncentrationen alene [11, 14, 17, 19, 28, 30] (areal under kurven for *receiver operating characteristic* kan ses i Tabel 1). På samme måde er sensitiviteten og specificiteten højere ved målinger af sFlt-1/PIGF-ratio end ved måling af PIGF-koncentration. Grunden til det menes at være, at sFlt-1/PIGF-ratio angiver den totale angiogenetiske balance.

På trods af de bedre resultater ved måling af sFlt-1/PIGF-ratio er der fordele ved kun at måle PIGF-koncentration. sFlt-1 dannes i andre endoteler end det placentale, og anden endotelskade vil derfor give øgede sFlt-1-værdier og risiko for falsk forøget sFlt-1/PIGF-ratio. Samtidig kan ændringer i PIGF-koncentrationen måles allerede fra starten af andet trimester [7]. Således kan eventuelle problemer og komplikationer opspores allerede inden sFlt-1-niveaulet begynder at ændre sig.

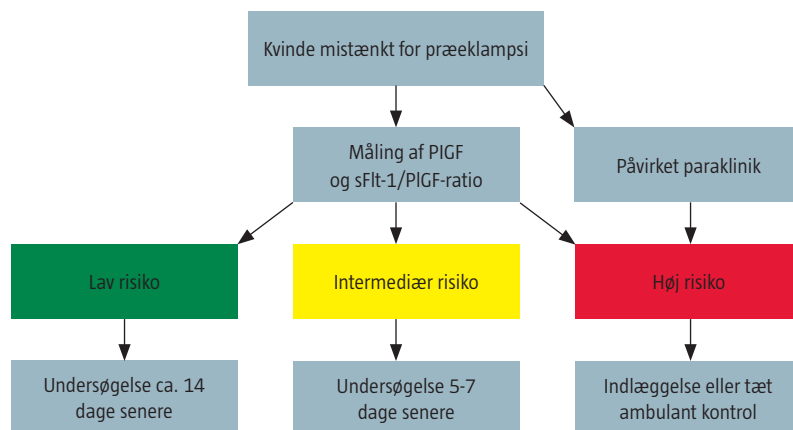
En dobbelt skæringsværdi, som *Verlohren et al* [11] opstiller, synes at tilfredsstille ønsket om en høj sensitivitet og specificitet. Kvinderne inddeles således i tre grupper på baggrund af deres resultater (Figur 2): 1) En lavrisikogruppe, som vil kunne vente til næste graviditetsundersøgelse omkring to uger senere, 2) en intermediær gruppe, som, hvis resultaterne af en paraklinisk undersøgelse ikke er patologiske, skal komme til ambulant besøg noget oftere, f.eks. hver 5.-7. dag, og 3) en højrisikogruppe, som indlægges eller følges tæt ambulant.

Kvinder med påvirkede parakliniske resultater vil automatisk høre til højrisikogruppen, på samme måde som det er tilfældet i dag.

Vi kan på nuværende tidspunkt ikke opsætte en specifik skæringsværdi, som skal definere risikogrupperne. Det skyldes først og fremmest, at der endnu ikke er konsensus om, hvilken platform der bruges til analyse af målingerne, og dermed heller ikke om, hvorvidt der skal måles på serum [14] eller plasma [28, 29]. Ved fastsættelse af værdierne er det væsentligt, at specificiteten og sensitiviteten bliver så høj som muligt, uden man skaber en stor intermediær gruppe. Hos *Verlohren et al* [11] var 7% af casene og 5,5% af kontrolpersonerne fordelt til intermediærgruppen pga. målinger, der blev foretaget før graviditetsuge 34.

FIGUR 2

Flow chart for risikostratificering og opfølgning hos kvinder med mulig præeklamsi.



PIGF = *placental growth factor*; sFlt = *soluble fms-like tyrosin kinase*.

KONKLUSION

Måling af de angiogenetiske faktorer PIGF og sFlt-1/PIGF-ratio kan bruges klinisk i diagnosticering og risikovurdering af kvinder, der har symptomer på præeklamsi. Før det kan implementeres fuldt ud, skal der laves større studier, hvor man fastsætter og validerer skæringsværdier imellem tre risikogrupper, hvilket vil være bestemmende for den videre observation og behandling af kvinderne. På trods af dette synes der allerede at være flere validerede metoder, der med tiden kan implementeres i et dansk system.

SUMMARY

Mille Kyhn Andrea & Jacob Alexander Lykke:

Angiogenic factors can be used when pre-eclampsia is suspected
Ugeskr Læger 2015;177:V11140638

Pre-eclampsia complicates 7% of pregnancies. The heterogeneity of the syndrome makes it difficult to assess its development and complications, and the current models have low predictive values. Studies indicate a significant difference in the levels of the angiogenic factors: placental growth factor (PIGF) and soluble fms-like tyrosin kinase 1 (sFlt-1), as well as the sFlt-1-PIGF ratio in women with preeclampsia compared to women without pre-eclampsia. These angiogenic factors can also be used to help find the women at risk for complications. However, before implementing PIGF and sFlt-1-PIGF ratio in the diagnosis and risk assessment, establishment and further validation of cut-offs are needed.

KORRESPONDANCE: Mille Kyhn Andrea, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, Blegdamsvej 3B, 2200 København N.
E-mail: jcn135@alumni.ku.dk

ANTAGET: 23. februar 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 25. maj 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ et al. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010; 376:631-44.
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066-74.
3. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology* 2009;24:147-58.
4. Hypertension og præeklampi. DSOG Guideline 2012. <http://gynobsguideline.dk/sandbjerg/120403%20PIH%202012%20final.pdf> (19. jan 2015).
5. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001;97:261-7.
6. Meads CA, Crossen JS, Meher S et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2008;12:1-270.
7. Levine RJ, Maynard SE, Qian C et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *New Engl J Med* 2004;350:672-83.
8. Steinberg G, Khankin EV, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Thromb Res* 2009;123(suppl 2):S93-S99.
9. Maynard SE, Min JY, Merchan J et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-58.
10. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:10705-9.
11. Verloren 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.
12. Vaisbuch E, Whitty JE, Hassan SS et al. Circulating angiogenic and antiangiogenic factors in women with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:152.e1-9.
13. Teixeira PG, Cabral AC, Andrade SP et al. Placental growth factor (PlGF) is a surrogate marker in preeclamptic hypertension. *Hypertens Pregnancy* 2008;27:65-73.
14. Sunderji S, Gaziano E, Wothe D et al. Automated assays for sVEGF R1 and PlGF as an aid in the diagnosis of preterm preeclampsia: a prospective clinical study. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:40.e1-7.
15. Sibiude J, Guibourdenche J, Dionne MD et al. Placental growth factor for the prediction of adverse outcomes in patients with suspected preeclampsia or intrauterine growth restriction. *PLoS One* 2012;7:e50208.
16. Robinson CJ, Johnson DD, Chang EY et al. Evaluation of placenta growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 receptor levels in mild and severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:255-9.
17. Reimer T, Rohrmann H, Stubert J et al. Angiogenic factors and acute-phase proteins in serum samples of preeclampsia and HELLP patients: a matched-pair analysis. *J Matern Fetal Neonat Med* 2013;26:263-9.
18. Ohkuchi A, Hirashima C, Matsubara S et al. Alterations in placental growth factor levels before and after the onset of preeclampsia are more pronounced in women with early onset severe preeclampsia. *Hypertens Res* 2007;30:151-9.
19. Molvarec A, Szarka A, Walentin S et al. Circulating angiogenic factors determined by electrochemiluminescence immunoassay in relation to the clinical features and laboratory parameters in women with pre-eclampsia. *Hypertens Res* 2010;33:892-8.
20. Livingston JC, Chin R, Haddad B et al. Reductions of vascular endothelial growth factor and placental growth factor concentrations in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1554-7.
21. Kim YN, Lee DS, Jeong DH et al. The relationship of the level of circulating antiangiogenic factors to the clinical manifestations of preeclampsia. *Prenat Diagn* 2009;29:464-70.
22. Kaufmann I, Rusterholz C, Hosli I et al. Can detection of late-onset PE at triage by sflt-1 or PlGF be improved by the use of additional biomarkers? *Prenat Diagn* 2012;32:1288-94.
23. Aggarwal PK, Chandel N, Jain V et al. The relationship between circulating endothelin-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin in preeclampsia. *J Hum Hypertens* 2012;26:236-41.
24. Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, Lopez-Jimenez EA et al. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio: usefulness in diagnosis of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:530-7.
25. Ohkuchi A, Hirashima C, Suzuki H et al. Evaluation of a new and automated electrochemiluminescence immunoassay for plasma sFlt-1 and PlGF levels in women with preeclampsia. *Hypertens Res* 2010;33:422-7.
26. Zhao W, Qiao J, Zhang Q et al. Levels of antiangiogenic factors in preeclamptic pregnancies. *Growth Fact* 2010;28:293-8.
27. Moore AG, Young H, Keller JM et al. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia. *J Matern Fetal Neonat Medicine* 2012;25:2651-7.
28. Rana S, Powe CE, Salahuddin S et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012;125:911-9.
29. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multi-center study. *Circulation* 2013;128:2121-31.
30. Verloren S, Galindo A, Schlembach D et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:161.e1-e11.