



Preeklampsie je těhotenské multisystémové onemocnění a jedna ze závažných příčin morbidity a mortality matek a dětí.<sup>1</sup> Postihuje asi 2–5 % těhotenství.<sup>2,3</sup> Etiologie je stále neznámá, i když v posledních letech se rozsah vědomostí o patofyziologii tohoto stavu významně zlepšil. Dříve se za preeklampsii považovaly stavy s výskytem vysokého krevního tlaku a proteinurií ve druhé polovině těhotenství. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) byla první odbornou společností, která v roce 2013 průkopnický definici preeklampsie změnila.<sup>4</sup> Za preeklampsii začala považovat i stavy spojené s hypertenzí bez proteinurie, následované známkami hematologickými (trombocytopenie), hepatologickými (zvýšení AST, ALT) či neurologickými (např. oční změny) nebo plicními (plicní edém). V roce 2018 přijala tuto rozšířenou definici i FIGO (Mezinárodní federace gynekologů a porodníků).<sup>5</sup> Kromě funkčních parametrů zmíněných ACOG lze preeklampsii definovat také tehdy, pokud u nového výskytu hypertenze v těhotenství dochází k růstové restrikci plodu (IUGR). Placentární komponenta hraje zřejmě významnou roli v etiologii preeklampsie, takže proto lze samotnou kombinaci hypertenze a IUGR již považovat za projevy preeklampsie.<sup>6</sup>

## Vyhledávání, prevence a diagnostika preeklampsie

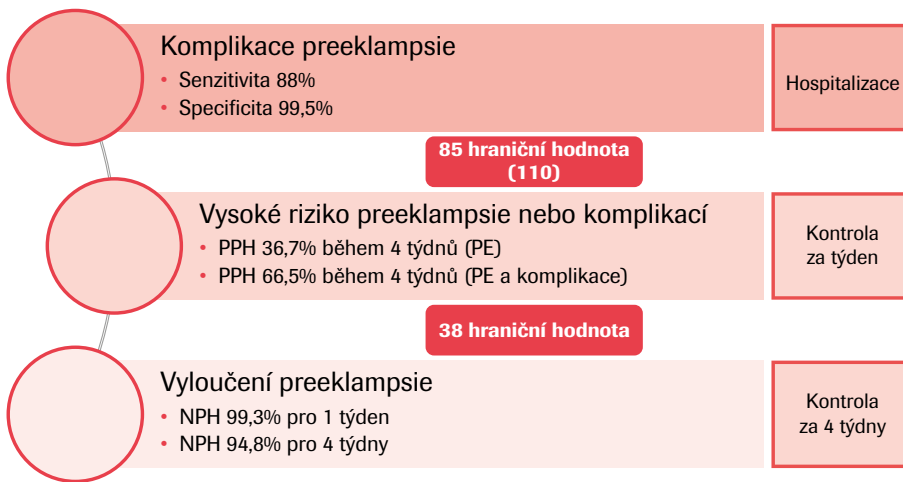
prof. MUDr. PAVEL CALDA, CSc.

Centrum fetální medicíny a ultrazvukové diagnostiky,  
Gynekologicko-porodnická klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN v Praze

Z výše uvedeného vyplývá, že proteinurie již není pro definici preeklampsie nutná. Tato informace se objevila i v doporučeních Německé společnosti pro gynekologii a porodnictví (DGOG). Nově byly také uznány výhody nových biomarkerů.

Pokud se k hypertenzi přidá změna sérových angiogenních faktorů, lze tento stav považovat za preeklampsii. Již dříve provedené prospektivní studie ukázaly, že poměr sFlt-1/PlGF může pomoci ke správnému stanovení diagnózy v případě nejasné, klinicky přítomné hypertenze. Tímto způsobem lze diagnózu časné preeklampsie stanovit s 89% senzitivitou a 95% specificitou, při hraniční hodnotě poměru 85. Pokud pracujeme s hraniční hodnotou 38, dosáhneme negativní prediktivní hodnoty 99,3 % pro vyloučení vzniku preeklampsie po dobu 7 příštích dnů a 36,7 % během příštích





▲ Graf č. 1: Schéma použití poměru sFlt-1/PlGF v klinické praxi

4 týdnů. V klinické praxi lze v diferenciální diagnostice hypertenzních stavů v těhotenství použít graf s hraničními hodnotami 38 a 85 (viz graf č. 1).

### Schéma použití poměru sFlt-1/PlGF v klinické praxi – komentář ke grafu č. 1

Hraniční hodnoty vychází z výsledků studie PROGNOSIS.<sup>13</sup> Preeklampsie může být vyloučena s vysokou jistotou po dobu jednoho až čtyř týdnů, pokud poměr sFlt-1/PlGF nepřesáhne 38, kontrola by měla proběhnout do 4 týdnů. Pokud je u klinického podezření na preeklampsii hodnota poměru sFlt-1/PlGF 38–85, hrozí vysoké riziko rozvoje preeklampsie během následujících 4 týdnů. Asi u jedné ze 3 těhotných se v následujících 4 týdnech rozvine preeklampsie a ve stejném období je pravděpodobnost asi 66 %, že se rozvine preeklampsie a/nebo alespoň jedna z komplikací. V tomto případě se doporučuje kontrola v týdenním intervalu. Při překročení mezní hodnoty 85 hrozí

vysoké riziko časného výskytu komplikací preeklampsie. Za preeklampsii lze považovat již zvýšený krevní tlak v kombinaci se zvýšeným poměrem sFlt-1/PlGF nad 85.

### Pokroky v diagnostice a prevenci preeklampsie

V posledních letech se podařilo zavést screening v prvním trimestru, jakož i predikci a diagnostiku pomocí nových laboratorních markerů ve druhém a třetím trimestru těhotenství.

Rozsáhlé studie prokázaly, že v prvním trimestru lze vyhledat těhotné, u kterých se ve druhé polovině těhotenství rozvine časná preeklampsie. Využívá se k tomu kombinace anamnestických údajů, hodnot středního arteriálního tlaku matky, indexu pulzatility uterinních arterií a angiogenních markerů.<sup>7,8,9</sup> Podávání nízkých dávek aspirinu rizikovým těhotným vybraným právě tímto postupem významně snižuje výskyt časně preeklampsie. Na predikci rozvoje pozdní preeklampsie

po 37. týdnu má prvotrimestrální screening jen malý vliv.<sup>10,11</sup> Zdá se, že pomocí angiogenních markerů a identifikací dalších rizikových faktorů během druhého a třetího trimestru těhotenství se podaří zlepšit i diagnostiku a management této formy preeklampsie.<sup>12,13</sup>

Kombinace anamnézy, biofyzikálních faktorů a biochemie jako součást algoritmu FMF je optimální pro prvotrimestrální screening časně preeklampsie u všech těhotných. PAPP-A v rámci screeningu preeklampsie, nikoliv aneuploidii, má smysl vyšetřovat, resp. zařadit do algoritmu, pokud se nevyšetřuje PlGF. Těhotným s pozitivním prvotrimestrálním screenem na preeklampsii, tedy těm s vysokým rizikem, by mělo být doporučeno podávání kyseliny acetylsalicylové v dávce 100–150 mg denně až do 36. týdne těhotenství. Užívání by mělo být zahájeno ihned po identifikaci vysokého rizika preeklampsie, ale nejpozději před 16. týdnem těhotenství. Užívat by se měl nepřetržitě, každý den večer. Preventivní podávání kyseliny acetylsalicylové všem těhotným není doporučeno.<sup>14</sup>

V současné době není jednotná strategie propojení prvotrimestrálního screeningu s vhodnými strategiemi druhého a třetího trimestru.

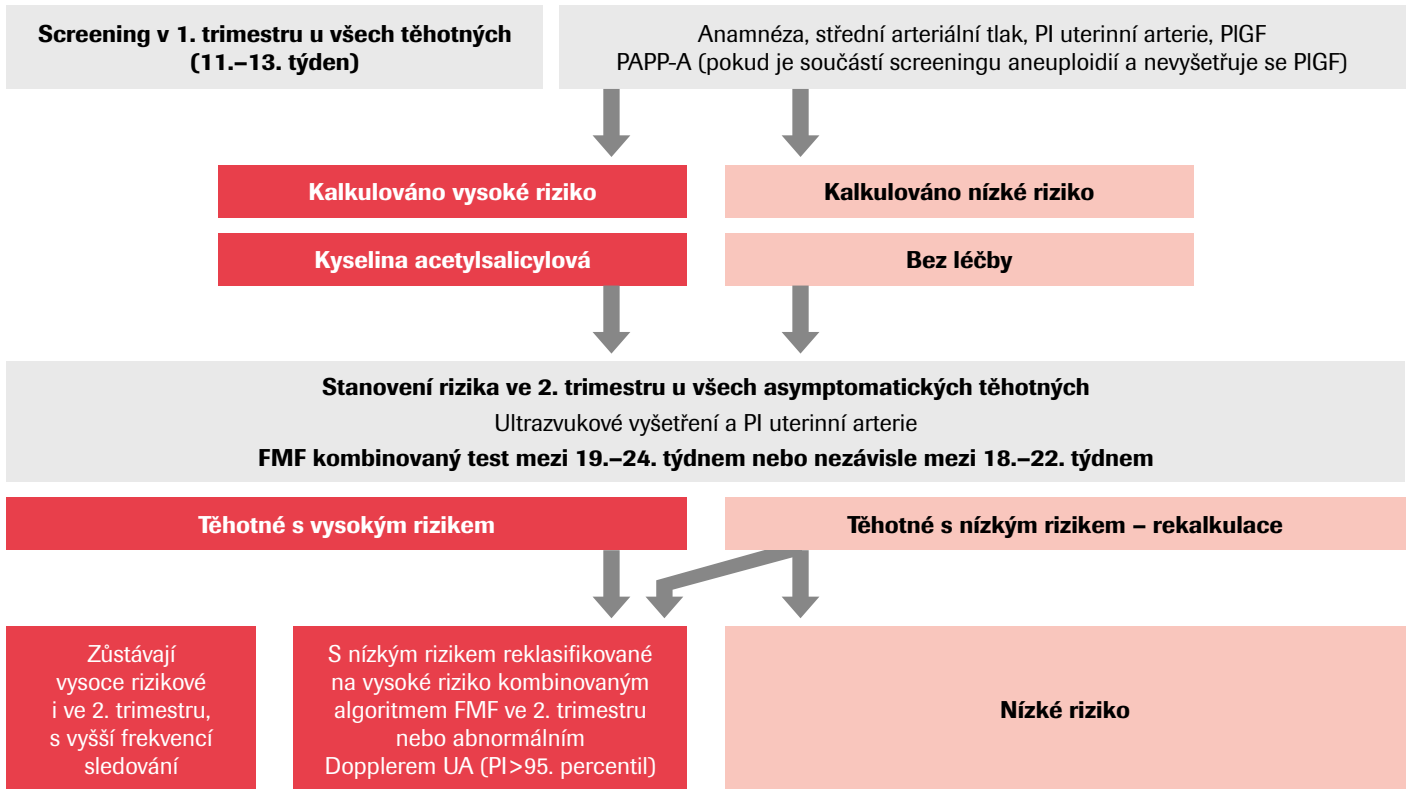
V roce 2003 bylo poprvé prokázáno, že u těhotných s preeklampsií jsou zvýšené sérové hladiny VEGF receptoru 1 a sFlt-1.<sup>15</sup> Důležité bylo zjištění, že placentární exprese sFlt-1 je zvýšená a v séru měřitelná ještě před nástupem symptomů preeklampsie. Naproti tomu hladiny cirkulujícího PlGF jsou sniženy.

#### Seznam zkratk

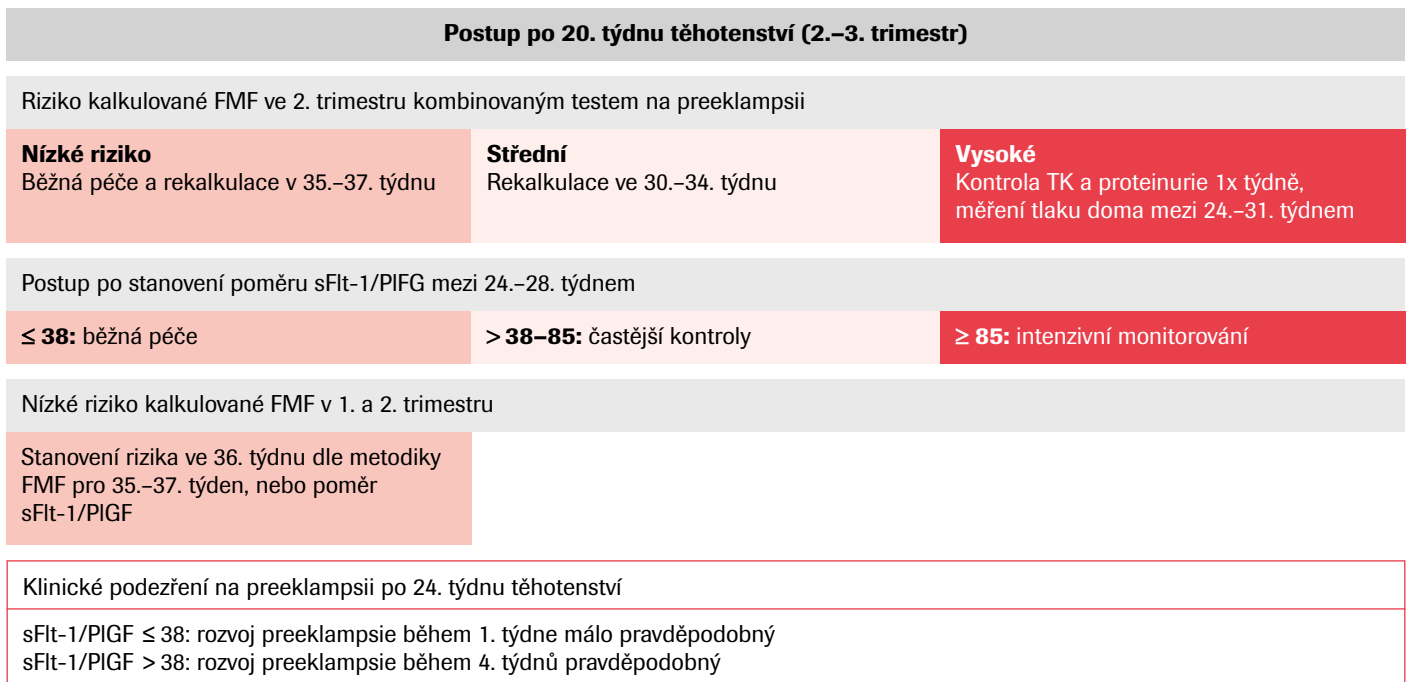
**ALT** – Alanin transamináza; **AST** – Aspartát aminotransferáza; **CI** – Confidence interval, interval spolehlivosti; **DGGG** – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; **FIGO** – Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, International Federation of Gynecology and Obstetrics; **FMF** – Fetal Medicine Foundation, nadace fetální medicíny se sídlem v Londýně; **HELLP** – Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets; **IUGR** – Intra uterine growth restriction, intrauterinní růstová restrikce plodu; **NPH** – Negativní prediktivní hodnota; **PAPP-A** – Pregnancy-associated plasma protein A; **PE** – Preeklampsie; **PlGF** – Placental growth factor, placentární růstový faktor; **PPH** – Pozitivní prediktivní hodnota; **sFlt-1** – Soluble fms-like tyrosine kinase-1; rozpustná fms podobná tyrosinová kináza 1.



## KLINICKÁ HODNOTA DIAGNOSTIKY



▲ Graf č. 2: Screening a management preeklampsie v průběhu těhotenství (první část). Volně podle L.C. Poon, S. Verlohren et al. From first-trimester screening to risk stratification of evolving pre-eclampsia in the second and third trimesters of pregnancy: a comprehensive approach. UOG 2019, doi: 10.1002/uog.21869



▲ Graf č. 3: Screening a management preeklampsie v průběhu těhotenství (druhá část). Volně podle L.C. Poon, S. Verlohren et al. From first-trimester screening to risk stratification of evolving pre-eclampsia in the second and third trimesters of pregnancy: a comprehensive approach. UOG 2019, doi: 10.1002/uog.21869



Podářilo se prokázat, že poměr sFlt-1/PlGF lze použít pro diagnostiku, predikci a prognózu preeklampsie.<sup>16,17</sup> Následně byly vyhodnoceny automatizované testy pro použití v klinické praxi a byly stanoveny standardní rozsahy a hodnoty separace. S hraniční hodnotou poměru sFlt-1/PlGF 85 lze diagnostikovat časnou preeklampsii <34 + 0 týdnů s citlivostí 89 % a specificitou 97 %. Hraniční hodnota 85 není překročena u těhotných s jinými hypertenzními poruchami, u kterých se nevyvine preeklampsie a ani s ní spojené komplikace. U těhotenské hypertenze a u žen s chronickou hypertenzí nedochází k významnému zvýšení tohoto poměru. Dále se podařilo prokázat, že optimální mezní hodnota pro diagnózu preeklampsie po 34. týdnu těhotenství odpovídá hodnotě poměru sFlt-1/PlGF 110. Dvoufázovým měřením lze dosáhnout citlivosti až 88 % se specificitou až 99,5 %, a tak umožnit spolehlivou diagnózu preeklampsie.<sup>18,19,20</sup>

Posouzení rizik by mělo být provedeno ve druhém a třetím trimestru bez ohledu na výsledky screeningu v prvním trimestru. Dopplerovské měření v uterinních arteriích se provádí mezi 18. a 22. týdnem těhotenství. U asymptomatických žen považovaných za vysoce rizikové pro rozvoj preeklampsie buď na základě screeningu v prvním trimestru, nebo na základě dopplerovského měření uterinní arterie mezi 18. a 22. týdnem lze vyšetřit poměr sFlt-1/PlGF již mezi 24.–28. týdnem těhotenství. Alternativně je možné kombinovat měření v uterinních arteriích mezi 19. a 24. týdnem s dalšími vyšetřeními, včetně mateřského krevního tlaku, a angiogenními biomarkery. Toto hodnocení lze opakovat mezi 30. a 34. a 35. a 37. týdnem těhotenství, v závislosti na výši rizika. Opětovné posouzení rizika by mělo být provedeno u všech těhotných po 36. týdnu těhotenství, bez ohledu na předchozí klasifikaci rizika. To lze provést pomocí měření poměru sFlt-1/PlGF nebo použitím kombinovaného algoritmu ve 35.–37. týdnu

### Kdy vyslovit klinické podezření na PE a vyšetřit sFlt-1/PlGF?

- Opakované zvýšení krevního tlaku nebo již existující hypertenze po 20. týdnu.
- Trombocytopenie, zvýšené hodnoty jaterních testů jinak nevysvětlitelné.
- Intrauterinní růstová restrikce.
- Pozitivní screening na preeklampsii v 1. trimestru.
- Klinické podezření na preeklampsii.
- Poměr sFlt-1/PlGF nenahrazuje základní diagnostiku preeklampsie, tj. měření krevního tlaku, stanovení proteinurie.
- Další laboratorní vyšetření či sledování plodu ultrazvukem a kardiokografem.

### V jakém stáří plodu vyšetřovat sFlt-1/PlGF?

- Stanovení má smysl až po 20. týdnu těhotenství, ale ideálně až po 24 + 0 týdnů.
- Měření je možné do porodu, ale klinický význam je především do 37. týdne gravidity.

### Jak často vyšetřovat sFlt-1/PlGF?

- Při podezření na PE a hodnotě poměru <38 by se měla kontrola provádět jednou za 4 týdny až do 38. týdne těhotenství. Při překročení hraniční hodnoty je potřeba intervaly zkrátit.

### Jaký je vztah sFlt-1/PlGF k HELLP laboratorním vyšetřením?

- U každé ženy s podezřením na HELLP by se měl současně vyšetřit poměr sFlt-1/PlGF
- Tento poměr nemůže nahradit obvyklé vyšetření na HELLP.

### Kdy je třeba odeslat pacientku ke sledování v perinatálním centru?

- Při hodnotách sFlt-1/PlGF nad 85 není ambulantní sledování vhodné a současně je třeba rozhodnout o eventuální hospitalizaci.

těhotenství. Vysoké riziko preeklampsie stanovené prvotrimestrálním screenin- gem platí pro celé těhotenství. Těhotné, které byly původně v 1. trimestru klasifikovány jako nízkorizikové a u nichž byly mezi 18. a 22. týdnem naměřeny abnormální hodnoty průtoků v uterinní arterii (PI > 95. percentil) nebo které byly dodatečně klasifikovány jako vysoce rizikové pomocí screeningu algoritmem FMF pro 19.–24. týden, by měly být následně reklasifikovány jako vysoce rizikové a sledovány odpovídajícím způsobem.

U těhotných s klinickým podezřením na preeklampsii a nízkými hodnotami poměru sFlt-1/PlGF lze vyloučit nástup preeklampsie během příštích 7 dnů. NPH (negativní prediktivní hodnota) poměru

sFlt-1/PlGF ≤38 pro výskyt PE v průběhu jednoho týdne je 99,3 % (při 95% intervalu spolehlivosti [CI] 97,9–99,9 %). Poměr sFlt-1/PlGF ≤38 vylučuje výskyt dalších komplikací během jednoho týdne také s vysokou spolehlivostí (NPH 98,5 %, CI 96,9–99,5 %). U hodnot nad 38 riziko preeklampsie a souvisejících komplikací stoupá. PPH (pozitivní prediktivní hodnota) poměru sFlt-1/PlGF >38 byla 36,7 % (CI 28,4–45,7 %). U jedné ze tří žen s klinickým podezřením a zvýšeným kvocientem se tedy v následujících 4 týdnech objeví preeklampsie. PPH komplikací souvisejících s preeklampsii při poměru sFlt-1/PlGF >38 je 65,5 % (CI 56,3–74 %). U dvou ze tří žen s poměrem sFlt-1/PlGF >38 se tedy do čtyř týdnů rozvine preeklampsie a/nebo související komplikace.



Nástup PE a komplikací lze predikovat i mezi 24 + 0 a 36 + 6 týdnů těhotenství.

Týká se těhotných:

- s nově vzniklou hypertenzí nebo zhoršením již existující hypertenze;
- s bolestmi hlavy a/nebo horní části břicha;
- s významnými otoky nebo náhlým přírůstkem hmotnosti;
- s patologickým dopplerovským vyšetřením plodu v souvislosti s placentární dysfunkcí (IUGR).

Při manifestní preeklampsii, eklampsii nebo HELLP syndromu nepřináší vyšetření poměru sFlt-1/PlGF další informace, a proto v těchto jasných případech již není přínosem. Současné není stanovení sFlt-1/PlGF možné považovat za screeningové vyšetření preeklampsie ve druhém trimestru a nemělo by se používat u všech těhotných žen.

Dále bylo prokázáno, že střední délka doby zbývajících těhotenství u žen s poměrem sFlt-1/PlGF >38 je 17 dní ve srovnání s 51 dny u žen s hodnotou ≤38.<sup>21</sup> Zvláštní pozornost by měla být věnována také opakovaným vyšetřením: u těhotných s rychlým nárůstem hodnot během 2 a 3 týdnů je signifikantně vyšší pravděpodobnost vzniku preeklampsie nebo souvisejících komplikací. Ve skupině pacientek s preeklampií je průměrné zvýšení poměru sFlt-1/PlGF mezi dvěma měřeními do 2 týdnů 31,2, zatímco u pacientek bez preeklampsie je to pouze 1,45.<sup>22</sup>



### Závěry pro praxi

Kombinace anamnézy, biofyzikálních faktorů a biochemie jako součást algoritmu FMF je optimální pro prvotrimestrální screening časné preeklampsie u všech těhotných. Preventivní podávání kyseliny acetylsalicylové těhotným s vysokým rizikem rozvoje časné preeklampsie snižuje významně rozvoj onemocnění před 32. týdnem těhotenství. Užívání kyseliny acetylsalicylové by mělo být zahájeno nejpozději před 16. týdnem těhotenství. Preventivní podávání kyseliny acetylsalicylové všem těhotným není doporučeno. V současné době se nabízí jednotná strategie propojení prvotrimestrálního screeningu s vhodnými

strategiemi druhého a třetího trimestru. Stanovení poměru sFlt-1/PlGF ve druhé polovině těhotenství se stalo nepostradatelným diferenciativním diagnostickým vyšetřením v klinické praxi. Umožňuje rychle a efektivně vyloučit preeklampsii u žen s hypertenzí, u kterých je klinické podezření na preeklampsii, a predikovat těhotenské komplikace, které jsou způsobeny placentární dysfunkcí. Naměřené hodnoty poměru sFlt-1/PlGF či jeho dynamika umožňují včas reagovat na hrozící rozvoj preeklampsie a poskytují informace o možnostech prodloužení těhotenství. Výsledky vyšetření umožňují modifikovat sledování těhotných, zejména se bezpečně rozhodnout o možnosti ambulantního sledování.



#### Profesor MUDr. Pavel Calda, CSc., ISUOG fellow

Gynekologicko porodnická klinika 1.LF UK a VFN Apolinářská 18, 128 51 Praha 2

Kontakt:

Pracuje jako vedoucí Centra fetální medicíny a ultrazvukové diagnostiky 1. Lékařské fakulty a Všeobecné fakultní nemocnice. Je průkopníkem fetální medicíny v České republice, zakladatelem a předsedou České společnosti pro ultrazvuk v gynekologii a porodnictví ČLS JEP. Je členem mezinárodního sboru poradců American Journal of Obstetrics and Gynecology, členem výboru Evropské gynekologické společnosti, členem redakčních rad mezinárodních časopisů, zakládajícím členem International Society for Abnormally Invasive Placenta a členem jejího výboru. Byl prezidentem několika mezinárodních kongresů, uspořádal desítky workshopů a výukových kurzů. Je šéfredaktorem časopisu Aktuální Gynekologie a Porodnictví [www.actualgyn.com](http://www.actualgyn.com), vydal základní učebnici Ultrazvuková diagnostika v těhotenství a gynekologii. Je autorem 174 publikací, má h-index 17 a jeho publikace mají nyní 1459 citací.



## LITERATURA

1. Verlohren S, Stepan H, Dechend R (2012) Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci* 122: 43–52.
2. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JB, Souza JP. Preeclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG* 2014; 121 Suppl 1: 14–24. DOI: 10.1111/1471-0528.12629.
3. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 130–137. DOI: 10.1053/j.semperi.2009.02.010.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy (2013) Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 122(5): 1122–1131. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88>
5. Poon LC, Sheman A, Hyett JA et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019; 145: 1–33.
6. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S et al (2018) Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension* 72: 24–43.
7. Brunelli VB, Prefumo F. Quality of first trimester risk prediction models for pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2015; 122: 904–914. DOI: 10.1111/1471-0528.13334.
8. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009; 53: 812–818. DOI:10.1161/hypertensionaha.108.127977.
9. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, Akolekar R, Konstantinidou L, Tsavdaridou M, Galeva S, Ajdacka U, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Greco E, Papaioannou G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 186–195. DOI: 10.1002/uog.19112.
10. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Nicolaides KH. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 492–495. DOI: 10.1002/uog.18816.
11. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurarson S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377: 613–622. DOI: 10.1056/NEJMoa1704559.
12. Wright D, Tan MY, O'Gorman N, Poon LC, Syngelaki A, Wright A, Nicolaides KH. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220: 199.e191–199.e113. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.11.1087.
13. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dinkel C, Schoedl M, Dilba P, Hund M, Verlohren S. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women With Suspected Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2016; 128: 261–269. DOI: 10.1097/aog.0000000000001525.
14. Poon, L. C., Galindo, A. , Surbek, D. , Chantraine, F. , Stepan, H. , Hyett, J. , Tan, K. H. and Verlohren, S. (2019), From first-trimester screening to risk stratification of evolving pre-eclampsia in the second and third trimesters of pregnancy: a comprehensive approach. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Accepted Author Manuscript. doi:10.1002/uog.21869.
15. Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S et al (2003) Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 111:649–658.
16. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K-H, England LJ, Yu KF et al (2004) Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 350: 672–683.
17. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP et al (2006) Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 355: 992–1005.
18. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG et al (2010) An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 202: 161.e1–161.e11.
19. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H et al (2012) The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 206: 58.e1–58.e8.
20. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P et al (2014) 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* 63: 346–352.
21. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M et al (2016) Soluble fms-like tyrosine kinase-1-to-placental growth factor ratio and time to delivery in women with suspected preeclampsia. *Obstet Gynecol* 128: 261–269.
22. Zeisler H, Llorba E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennström M et al (2018) The sFlt-1/PIGF Ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and the value of retesting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 53(3): 367–375. <https://doi.org/10.1002/uog.19178>.