

Aus der Klinik für Geburtsmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der sFlt-1/PIGF Quotient bei Zwillingschwangerschaften
mit und ohne Präeklampsie
im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Antonia Dröge

aus Bielefeld

Datum der Promotion: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

1. Abstracts	
1.1. Deutsches Abstract.....	2
1.2. Englisches Abstract.....	4
2. Anteilserklärung.....	6
3. Eidesstattliche Versicherung.....	7
4. Auszug der Journal Summary.....	8
5. Originalarbeit.....	10
6. Lebenslauf.....	18
7. Publikationsliste.....	20
8. Danksagung.....	22

1. Abstracts

1.1. Deutsches Abstract

Einleitung:

Die plazentaren Botenstoffe sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) und PlGF (Plazentarer Wachstumsfaktor) haben klinische Bedeutung in der Präeklampsiediagnostik bei Einlingsschwangerschaften erlangt: Im Serum präeklampsischer Frauen ist die Konzentration des antiangiogenen Faktors sFlt-1 erhöht, die Konzentration des angiogenen Faktors PlGF ist erniedrigt. Folglich ist der sFlt-1/PlGF-Quotient bei Einlingsschwangeren mit Präeklampsie im Vergleich zu gesunden Einlingsschwangeren erhöht. In vorhergehenden Fall-Kontrollstudien wurden hierzu cut-off-Werte des sFlt-1/ PlGF-Quotienten evaluiert, die Präeklampsie diagnostizieren.

Ziel dieser Studie war es, die Serumkonzentration von sFlt-1 und PlGF und den resultierenden sFlt-1/PlGF-Quotienten bei Zwillingschwangeren mit Präeklampsie sowie mit gesundem Schwangerschaftsausgang zu untersuchen. Die Messergebnisse wurden mit denen Einlingsschwangerer verglichen.

Methodik:

In einer europäischen multizentrischen Fall-Kontrollstudie rekrutierten wir 49 Frauen mit Zwillingschwangerschaft. 18 Patientinnen mit Präeklampsie und 31 Patientinnen mit unauffälliger Schwangerschaft wurden eingeschlossen.

Die sFlt-1 und PlGF Konzentrationen wurden mit der automatisierten Elecsys®-Plattform von Roche gemessen.

Die medianen sFlt-1/PlGF-Quotienten Zwillingschwangerer wurde mit den Ergebnissen der dem Schwangerschaftsalter entsprechenden Einlingsschwangeren mit Präeklampsie (n=54) und mit unauffälliger Schwangerschaft (n=238) verglichen.

Zur Bestimmung des optimalen diagnostischen cut-off-Wertes bei Zwillingschwangeren wurde eine ROC-Analyse des sFlt-1/PlGF-Quotienten durchgeführt. Die Sensitivitäten und Spezifitäten der für Einlingsschwangere evaluierten cut-off-Werte von 33 und 85 wurden berechnet.

Ergebnisse:

Zwillingschwangere mit Präeklampsie wiesen im Vergleich zu gesunden Zwillingschwangeren eine signifikant höhere sFlt-1- und eine signifikant erniedrigte PlGF Serumkonzentration auf (20011,50 ± 2330,35 pg/ml vs.

4503,00 ± 2012,05 pg/ml, 138,80 ± 20,04 pg/ml vs. 403,00 ± 193,10 pg/ml, $p \leq 0,001$).

Der sFlt-1/PIGF-Quotient war bei Zwillingsschwangeren mit Präeklampsie im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erhöht (164,22 ± 31,35 vs. 13,29 ± 319,64, $p \leq 0,001$).

Zwillingsschwangere mit unauffälligem Schwangerschaftsausgang zeigten im Vergleich zu gesunden Einlingsschwangeren eine signifikant höhere sFlt-1 Konzentration und einen signifikant erhöhten sFlt-1/PIGF-Quotienten, die PIGF-Konzentration wies jedoch keinen Unterschied auf.

Dahingegen wiesen Zwillingsschwangeren im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften mit Präeklampsie zwar eine erhöhte sFlt-1 und PIGF Konzentration auf, der Quotient der Faktoren zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Die ROC-Analyse ergab 53 als optimalen cut-off-Wert zur Diagnosestellung der Präeklampsie bei Zwillingsschwangerschaften mit einer Sensitivität von 94,4% und einer Spezifität von 74,2%. Die Übertragung des für Einlingsschwangerschaften in 20+0 bis 33+6 Wochen evaluierten cut-off-Wertes 33 diagnostiziert Präeklampsie bei Zwillingsschwangeren mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 67,7%. Die Anwendung des vom Schwangerschaftsalter unabhängigen cut-off-Wertes 85 führt zu einer Sensitivität von 83,3% und zu einer Spezifität von 80,6%.

Schlussfolgerung:

Die Bestimmung des sFlt-1/PIGF-Quotienten differenziert in der Zwillingsschwangerschaft deutlich zwischen gesunden- und präeklampsischen Frauen. Die signifikanten Unterschiede zwischen Einlings- und Zwillingsschwangerschaften weisen daraufhin, dass die etablierten cut-off-Werte zur Diagnose der Präeklampsie bei Einlingsschwangerschaften nicht auf Zwillingsschwangerschaften übertragbar sind.

1.2. Englisches Abstract

Objective:

The antiangiogenic factor sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1), the angiogenic factor PIGF (Placental Growth Factor) and the sFlt-1/PIGF ratio have shown utility as a diagnostic test for preeclampsia in singleton pregnancies. While the maternal serum concentration of sFlt-1 is significantly elevated in preeclampsia, PIGF is significantly decreased as compared to controls. The resulting sFlt-1/PIGF ratio is significantly increased in preeclampsia. Previously, cut-off-values of the sFlt-1/PIGF ratio have been evaluated to diagnose preeclampsia in singleton pregnancies. The objective of this study was to characterize serum levels of sFlt-1, PIGF and sFlt-1/PIGF ratio in normal and preeclamptic twin pregnancies. The results were compared to those in singleton pregnancies.

Methods:

In a European multicentre case-control study, 49 women with twin pregnancies including 31 uneventful and 18 preeclamptic pregnancies were enrolled. sFlt-1 and PIGF concentrations were measured by an automated sandwich-ELISA-platform. The established sFlt-1 and PIGF concentrations and the sFlt-1/PIGF ratio were compared to a gestational age-matched singleton cohort with preeclampsia (n = 54) and with uncomplicated pregnancy outcome (n = 238).

A ROC-analysis of the sFlt-1/PIGF ratio was performed to determine an optimal cut-off to diagnose preeclampsia in twin pregnancies. Sensitivities and specificities were determined when using the cut-off-values for singleton pregnancies of 33 and 85.

Results:

In twin pregnancies with preeclampsia, the sFlt-1 concentration was increased and the PIGF concentration was decreased as compared to uneventful twin gestations (20011.50 ± 2330.35 pg/ml vs. 4503.00 ± 2012.05 pg/ml and 138.80 ± 20.04 pg/ml vs. 403.00 ± 193.10 pg/ml, $p \leq 0.001$). The resulting sFlt-1/PIGF ratio was significantly increased as compared to uneventful twin pregnancies (164.22 ± 31.35 vs. 13.29 ± 319.64, $p \leq 0.001$). Comparison of singleton and twin pregnancies with preeclampsia showed a significantly elevated level of sFlt-1 and PIGF in twin pregnancies. The resulting sFlt-1/PIGF ratio did not show significant differences between singleton and twin cohort. In twin pregnancies with uneventful pregnancy, sFlt-1 and the sFlt-1/PIGF ratio were increased, but no differences in PIGF

concentration were found when compared to singleton controls. ROC-analysis of the sFlt-1/PIGF ratio determined 53 as an optimal cut-off to diagnose preeclampsia in twin pregnancies, yielding a sensitivity of 94.4% and a specificity of 74.2%. The cut-off-values for singleton pregnancies of 33 between 20+0 to 33+6 weeks and 85 as a gestational-age-independent-value led to sensitivities of 100% and 83.3%, and specificities of 67.7% and 80.6%.

Conclusion:

Significant differences in the factor levels in singleton versus twin pregnancies were detected. Reference ranges of sFlt-1, PIGF and their ratio for singleton pregnancies can therefore not be transferred to twin pregnancies.

2. Anteilserklärung

Lisa Antonia Dröge hatte folgenden Anteil an der erfolgten Publikation:

Lisa Antonia Dröge, Ignacio Herraiz, Harald Zeisler, Dietmar Schlembach, Holger Stepan, Lorenz Küssel, Wolfgang Henrich, Alberto Galindo, Stefan Verlohren.
„Maternal serum s-Flt-1/PIGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in comparison with singleton pregnancies“; *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*; 2015; 45 (286-298)

Anteil im Einzelnen:

Studieneinschluss der Patientinnen, Aufklärung der Patientinnen, Probengewinnung, Datenerhebung, Erstellung der Datenbank, statistische Auswertung der Daten, Interpretation der Ergebnisse, Literaturrecherche, Erstellung und Überarbeitung des Manuskripts.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

3. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa Antonia Dröge, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Der sFlt-1/PIGF-Quotient bei Zwillingschwangerschaften mit und ohne Präeklampsie im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zur Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der oben genannten gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

4. Auszug der Journal Summary

JCR-Web 4.5 Journal Summary List

http://admin-apps.webofknowledge.com/JCR/JCR?RQ=LIST_SUMM...

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]

WELCOME ? HELP

2013 JCR Science Edition

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories OBSTETRICS & GYNECOLOGY** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by:

Journals 1 - 20 (of 78)

Navigation icons: [1 | 2 | 3 | 4]

Page 1 of 4

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data ⁱ						Eigenfactor [®] Metrics ⁱ	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	1	HUM REPROD UPDATE	1355-4786	5799	8.657	9.464	1.833	48	7.1	0.01344	3.253
<input type="checkbox"/>	2	HUM REPROD	0268-1161	27398	4.585	4.619	1.113	363	8.5	0.04464	1.367
<input type="checkbox"/>	3	OBSTET GYNECOL	0029-7844	25283	4.368	4.755	0.993	294	9.1	0.04585	1.731
<input type="checkbox"/>	4	FERTIL STERIL	0015-0282	28747	4.295	3.982	1.185	541	7.0	0.05593	1.069
<input type="checkbox"/>	5	AM J OBSTET GYNECOL	0002-9378	32056	3.973	3.778	0.850	301	>10.0	0.05072	1.338
<input type="checkbox"/>	6	BJOG-INT J OBSTET GY	1470-0328	12822	3.862	3.935	1.242	223	8.6	0.02444	1.388
<input type="checkbox"/>	7	GYNECOL ONCOL	0090-8258	18375	3.687	3.915	0.771	432	7.0	0.03407	1.083
<input type="checkbox"/>	8	PLACENTA	0143-4004	6579	3.285	3.531	0.389	211	6.2	0.01416	0.958
<input type="checkbox"/>	9	ULTRASOUND OBST GYN	0960-7692	8105	3.140	3.244	1.193	187	6.7	0.01732	0.987
<input type="checkbox"/>	10	BEST PRACT RES CL OB	1521-6934	1824	3.000	2.653	0.261	69	6.1	0.00454	0.828
<input type="checkbox"/>	10	SEMIN REPROD MED	1526-8004	1505	3.000	3.203	0.222	54	5.2	0.00483	1.090
<input type="checkbox"/>	12	REPROD BIOMED ONLINE	1472-6483	5168	2.980	2.682	1.799	149	5.0	0.01411	0.773
<input type="checkbox"/>	13	CONTRACEPTION	0010-7824	5561	2.932	2.868	0.695	200	6.9	0.01084	0.831
<input type="checkbox"/>	14	MATURITAS	0378-5122	4427	2.861	2.933	0.547	172	5.2	0.01035	0.787
<input type="checkbox"/>	15	PAEDIATR PERINAT EP	0269-5022	2589	2.811	2.796	0.613	62	7.0	0.00662	1.097
<input type="checkbox"/>	16	MENOPAUSE	1072-3714	3973	2.807	3.011	1.045	154	4.6	0.01096	0.835
<input type="checkbox"/>	17	BREAST	0960-9776	2544	2.581	2.274	0.576	229	5.1	0.00694	0.718
<input type="checkbox"/>	18	PRENATAL DIAG	0197-3851	4665	2.514	2.115	0.766	205	6.3	0.01072	0.647
<input type="checkbox"/>	19	SEMIN PERINATOL	0146-0005	2260	2.420	3.191	0.210	62	7.2	0.00565	1.199
<input type="checkbox"/>	20	CURR OPIN OBSTET GYN	1040-872X	1774	2.370	2.275	0.412	68	6.0	0.00484	0.775

Journals 1 - 20 (of 78)

Navigation icons: [1 | 2 | 3 | 4]

Page 1 of 4

Acceptable Use Policy
Copyright © 2015 Thomson Reuters.



Published by Thomson Reuters

5. Originalarbeit

<http://dx.doi.org/10.1002/uog.14760>

6. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7. Publikationsliste

7.1. Originalarbeiten

- Dröge, Herraiz, Zeisler, Schlembach, Stepan, Küssel, Henrich, Galindo, Verlohren; Maternal serum s-Flt-1/PIGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in comparison with singleton pregnancies; Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; 2015; 45 (286-298); Impakt-Faktor 3,140
- Herraiz, Dröge, Gómez-Montes, Henrich, Galindo, Verlohren; Characterization of the soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio in pregnancies complicated by fetal growth restriction; Obstetrics and Gynecology; 2014; 124(265-73); Impakt-Faktor 4,368

7.2. Kongressbeiträge

- | | |
|---------|--|
| 06/2013 | Posterpräsentation mit dem Thema „Fulminanter Verlauf eines HELLP-Syndroms mit intrakranieller Blutung bei risikoarmer Primigravida“ im Rahmen des Gestosekongresses Berlin |
| 12/2013 | Freier Vortrag mit dem Titel „Angiogene Faktoren in der Geminigravidität“ im Rahmen des Perinataalkongresses Berlin |
| 03/2014 | Posterpräsentation mit dem Thema „Maternal Serum s-Flt-1/PIGF-ratio in multiple pregnancies with and without preeclampsia“ im Rahmen des SGI-Kongresses in Florenz, Italien |
| 09/2014 | Freier Vortrag mit dem Titel „Maternal serum s-Flt-1/PIGF ratio in twin pregnancies with and without preeclampsia in comparison to singleton pregnancies“ und
Posterpräsentation mit dem Titel „Acral necrosis and upper brachial plexus palsy after prenatal fetal thrombosis“ |

im Rahmen des ISUOG Kongresses in Barcelona, Spanien

10/2014 Posterpräsentation mit dem Thema „Die angiogenen Faktoren sFlt-1, PlGF und der sFlt-1/PlGF Quotient in der Präeklampsiediagnostik: Ein Vergleich zwischen Mehrlings- und Einlingsschwangerschaften“ im Rahmen des DGGG Kongresses in München

04/2015 Posterpräsentation mit dem Thema „Angiogene Faktoren in der Präeklampsiediagnostik: Ist die maternale sFlt-1 und PlGF Serumkonzentration abhängig von der Plazentamasse?“ im Rahmen des Gestosekongresses in Graz, Österreich

04/2015 Posterpräsentation mit dem Titel „Angiogenic factors in the diagnosis of preeclampsia, association between maternal serum sFlt-1, PlGF and placental mass“ im Rahmen des DIP-Kongresses in Berlin

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Henrich danke ich für die Möglichkeit, in seiner Klinik wissenschaftlich arbeiten zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Stefan Verlohren. Sein großes Engagement motivierte mich maßgeblich, mittels wissenschaftlicher Analyse zu neuen klinischen Erkenntnissen beizutragen. Durch seine hervorragende Betreuung mit vielen wertvollen Ratschlägen und konstruktiver Kritik hat er einen wesentlichen Beitrag zum Gelingen meiner Dissertation geleistet.

Der Arbeitsgruppe Präeklampsie, insbesondere Dorothea Raskovic, danke ich für die durchgehend gute Zusammenarbeit und die Unterstützung während der Datenerhebung.

Außerdem möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Geburtsmedizin der Charité im Campus Virchow und im Campus Mitte bedanken. Ohne ihre organisatorische Mithilfe wäre die Durchführung der klinischen Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein Dank gilt zudem Alexander Krannich, der mir bei Fragen zur statistischen Auswertung zur Seite stand.

Ich danke der Friedrich-Ebert-Stiftung für die Unterstützung, die mir eine sorgenfreie wissenschaftliche Arbeit während meines Studiums ermöglicht hat.

Meinen Freunden, insbesondere Cora Schefft und Wiebke Lemmer, danke ich für Ihre Unterstützung und den großen Rückhalt, die zum Gelingen meiner Promotionsarbeit beigetragen haben.

Zu guter Letzt danke ich meiner Mutter und möchte ihr diese Arbeit widmen. Ihre fortwährende Unterstützung und ihr stetes Vertrauen haben es mir ermöglicht, meinen Weg zu finden.