

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

DISSERTATION

Prädiktion der Präeklampsie mit Hilfe der Biomarker sFlt-1 und PlGF

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dorothea Raskovic

aus Berlin

Datum der Promotion: 14.09.2018

Widmung

Für meine Oma

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
Abstrakt	VIII
Abstract	X
1. Einleitung	1
1.1 Definition und Epidemiologie der Präeklampsie und anderer hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen	1
1.2 Risikofaktoren.....	3
1.3 Diagnostik und Therapie.....	4
1.4 Prädiktion	6
1.5 Pathophysiologie	7
1.6 sFlt-1 und PIGF	9
1.7 Herleitung der Fragestellung	11
2. Material und Methoden	13
2.1 Studiendesign.....	13
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	13
2.1.2 Definitionen	14
2.1.3 Datenerhebung	16
2.1.4 Probengewinnung und -verarbeitung	18
2.2 Statistische Auswertung	20
3. Ergebnisse	24
3.1 Basischarakteristika und Einschlusskriterien.....	24
3.2 Vorhersage einer Präeklampsie mit Hilfe der Basischarakteristika.....	29
3.3 Vorhersage einer Präeklampsie mit Hilfe der Schwangerschaftswoche und der Differenz des Biomarker-Quotienten sFlt-1/PIGF zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung.....	29
3.4 Vorhersage einer Präeklampsie mit Hilfe der absoluten Höhe des sFlt-1/PIGF-Quotienten.....	32

3.4.1	Innerhalb von einer Woche nach Erstvorstellung	32
3.4.2	Innerhalb von zwei Wochen nach Erstvorstellung	34
3.4.3	Innerhalb von drei Wochen nach Erstvorstellung	36
3.4.4	Innerhalb von vier Wochen nach Erstvorstellung	36
3.5	Vorhersage einer Präeklampsie mit Hilfe der Differenz aus zwei Messungen des sFlt-1/PIGF-Quotienten.....	38
3.5.1	Differenz zwischen Erstvorstellung und zweiter Messung, Auftreten der Präeklampsie innerhalb von drei Wochen nach zweiter Messung.....	38
3.5.2	Differenz zwischen Erstvorstellung und weiteren Messungen.....	40
3.6	Patientinnen ohne Präeklampsie im Verlauf und einem sFlt-1/PIGF- Quotienten $\geq 80,3$ zur Erstvorstellung	40
3.7	Patientinnen mit Präeklampsie im Verlauf und einem sFlt-1/PIGF-Quotienten < 30,4 zur Erstvorstellung.....	45
4.	Diskussion.....	48
4.1	Betrachtung der Ergebnisse im Kontext bereits veröffentlichter Studien	48
4.2	Stärken und Schwächen der Studie	52
4.3	Fazit und Ausblick	52
5.	Literaturverzeichnis	53
6.	Eidesstattliche Versicherung	61
7.	Lebenslauf	62
8.	Danksagung.....	63
9.	Anhang.....	64
9.1	Anlage 1 – Einverständniserklärung	64
9.2	Anlage 2 – Patienteninformation.....	67

Abkürzungsverzeichnis

Aa.	Arterien, lat. arteriae
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AE	unerwartetes Ereignis, engl. adverse event
AFI	Fruchtwasserindex, engl. amniotic fluid index
ALAT	Alanin-Amino-Transferase
ANOVA	einfaktorielle Varianzanalyse, engl. analysis of variance
ARDS	akutes Atemnotsyndrom, engl. acute respiratory distress syndrome
aSAE	erwartetes schweres Ereignis, engl. anticipated serious adverse event
ASAT	Aspartat-Amino-Transferase
AT1-AA	Angiotensin II Typ 1-Rezeptor-Autoantikörper
AUC	Fläche unter der Kurve, engl. area under the curve
BD	Becton, Dickinson and Company
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medikamente
BMI	Körpermasseindex, engl. body mass index
BS	Blasensprung
bzw.	beziehungsweise
CTG	Kardiotokografie, engl. cardiotocography
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung, engl. disseminated intravascular coagulation
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
eCRF	elektronisches Protokoll, engl. electronic case report form
et al.	und andere, lat. et alii
ET-1	Endothelin-1
Flt-1	engl. fms-like tyrosine kinase-1
Flt-1-prä-mRNA	engl. soluble fms-like tyrosine kinase-1 precursor messenger ribonucleic acid
FPR	Falsch-Positiv-Rate
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HELLP	Hämolyse (hemolysis), erhöhte Leberenzyme (elevated liver enzymes), Thrombozytopenie (low platelet count)
IL-6	Interleukin-6

IQR	Interquartilsabstand, engl. interquartile range
ISSHP	International Society for the study of Hypertension in Pregnancy
IUGR	intrauterine Wachstumsrestriktion, engl. intrauterine growth restriction
LDH	Laktat-Dehydrogenase
Ltd.	Kapitalgesellschaft, engl. limited company
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck, engl. mean arterial pressure
min.	mindestens
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure, engl. messenger ribonucleic acid
n	Anzahl
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NO	Stickstoffmonoxid
o.g.	oben genannt
PAPP-A	engl. Pregnancy-associated plasma protein A
path.	pathologisch
PCO-Syndrom	Syndrom polyzystischer Ovarien, engl. polycystic ovary syndrome
PE	Präeklampsie, Synonym: Gestose
PI	Pulsatilitätsindex
PIGF	plazentarer Wachstumsfaktor, engl. placental growth factor
p-Wert, p	Signifikanzwert, engl. probability value
ROC-Kurve	Grenzwertoptimierungskurve, engl. receiver operating characteristic
ROS	Sauerstoffradikale, engl. reactive oxygen species
RR	Blutdruck
SAE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, engl. serious adverse event
sFlt-1	lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1, engl. soluble fms-like tyrosine kinase-1
SGA	klein bezogen auf das Reifealter, engl. small for gestational age
SIH	schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Synonym: Gestationshypertonie
SSW	Schwangerschaftswochen
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TPR	totaler peripherer Gefäßwiderstand, engl. total peripheral resistance
TVT	tiefe Venenthrombose

U	Untersuchung
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
VEGF	engl. vascular endothelial growth factor
Verschl.	Verschlechterung
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

Einheiten (ausgenommen SI-Einheiten)

μl	Mikroliter
°C	Grad Celsius
d	Tage
dl	Deziliter
g	Erdbeschleunigung
G	Gauge
gpt	Gigapartikel
h	Stunden
IU	Internationale Einheit, engl. international unit
l	Liter
min	Minuten
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule = Torr
mmol	Millimol
nl	Nanoliter

Abstrakt

Einleitung: Die Präeklampsie ist eine der Hauptursachen für maternale und perinatale Morbidität und Mortalität weltweit. Trotz intensiver Bemühungen ist es bis heute nicht gelungen, die Pathophysiologie dieser Erkrankung vollständig zu klären. Ein wesentlicher Mechanismus in der Entstehung scheint jedoch ein Ungleichgewicht aus anti- und proangiogenen Faktoren zu sein. Hierbei wurden in letzter Zeit vor allem im Serum der Schwangeren zirkulierende Biomarker, wie die lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 sFlt-1 (engl. soluble fms-like tyrosine kinase-1) und der plazentare Wachstumsfaktor PIGF (engl. placental growth factor) in Hinblick auf eine sichere Diagnostik und Prognose der Präeklampsie untersucht. Ziel unserer Studie war es, mit Hilfe des Quotienten aus sFlt-1 und PIGF das Auftreten einer Präeklampsie innerhalb von ein bis vier Wochen vorherzusagen oder ausschließen zu können.

Methodik: Im Rahmen einer weltweiten prospektiven nicht-interventionellen Multicenter-Studie wurden insgesamt 209 Schwangere mit Anzeichen und Symptomen für Präeklampsie untersucht. Es erfolgte die Bestimmung des sFlt-1/PIGF-Quotienten im Serum bei Erstvorstellung und daraufhin in wöchentlichen Abständen. Bei der Auswertung wurden sowohl die absoluten Werte, als auch die Differenz zwischen zwei Messzeitpunkten betrachtet.

Ergebnisse: Von den 209 untersuchten Schwangeren entwickelten 18 eine frühe und 12 eine späte Präeklampsie. Anhand der absoluten Werte des sFlt-1/PIGF-Quotienten lässt sich das Auftreten einer Präeklampsie innerhalb einer Woche nach Erstvorstellung bei einem Trennwert von 80,3 mit einem NPV von 99 % und einem PPV 17 % bei einer Sensitivität und Spezifität von 80 % ausschließen bzw. vorhersagen. Bei einer Erweiterung des Diagnosezeitraumes auf vier Wochen ergeben sich bei einem Trennwert von 30,4 ein NPV von 98 % und ein PPV von 23 %, bei einer Sensitivität von 90 % und einer Spezifität von 66 %. Die Betrachtung der Differenz des Quotienten zwischen zwei Messungen brachte keine statistisch signifikanten Daten.

Schlussfolgerung: Es konnte in unserer Studie bestätigt werden, dass der absolute Wert des sFlt-1/PIGF-Quotient vor allem in Bezug auf den Ausschluss einer Präeklampsie hilfreich ist. Eine positive Vorhersage ist nur sehr eingeschränkt möglich. Dass ein bestimmter Anstieg des Quotienten ebenfalls Hinweise für das Auftreten

einer Präeklampsie geben kann, konnte in unserer Studie nicht gezeigt werden. Bisher ergibt sich demzufolge keine Möglichkeit, den Anstieg des sFlt-1/PlGF-Quotienten in die klinische Bewertung mit einzubeziehen.

Abstract

Introduction: Preeclampsia is one of the main causes for maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. Despite intensive efforts the pathophysiology isn't completely clarified yet but the imbalance between antiangiogenic and angiogenic factors seems to be a key element in the development of preeclampsia. Many studies investigated circulating biomarkers in pregnancy like the soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and the placental growth factor (PlGF) for their potential in diagnosis and prognosis of preeclampsia. The main aim of our study was to predict or rule out the onset of preeclampsia in between one to four weeks.

Methods: As part of an international prospective non-interventional multicenter study we examined 209 patients with signs and symptoms of preeclampsia. We measured the sFlt-1/PlGF ratio in the serum at the first visit and after that at weekly intervals. The absolute values and the difference between two measurements were evaluated.

Results: In our patient cohort of 209 pregnant women we found 18 patients with early onset and 12 with late onset preeclampsia. The sFlt-1/PlGF ratio of 80,3 or higher had a NPV of 99 % and a PPV of 17 % with 80 % sensitivity and specificity for the onset of preeclampsia within one week after the first visit. For the onset within four weeks we found a NPV of 98 % and a PPV of 23 % with 90 % sensitivity and 66 % specificity underlying a cut off of 30,4. The difference between two measurements didn't show any statistical relevant results.

Conclusion: We demonstrated the relevance of the absolute value of the sFlt-1/PlGF ratio in ruling out preeclampsia but ruling in wasn't possible. The consideration of a rising ratio for prediction of preeclampsia didn't bring any additional benefit. Therefore, we don't see a possibility to include the rising ratio into clinical decision making.

1. Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie der Präeklampsie und anderer hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen

Die Präeklampsie (PE, Synonym: Gestose) ist eine Multisystemerkrankung in der Schwangerschaft mit einer weltweiten Inzidenz von 2 – 8 %.¹ Sie gehört zu den häufigsten Ursachen für maternale und perinatale Morbidität und Mortalität. Insgesamt sind die Präeklampsie und die Eklampsie für 10 – 15 % aller maternalen Todesfälle weltweit verantwortlich und zählen zu den wichtigsten Auslösern der Frühgeburtlichkeit. So lassen sich bis zu 15 % aller Frühgeburten auf die Präeklampsie zurückführen.² Obwohl in Entwicklungs- und Schwellenländern die Rate der Müttersterblichkeit aufgrund von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen insgesamt deutlich höher liegt (in Lateinamerika und der Karibik bis zu 26 %), sind auch in entwickelten Ländern 16 % aller mütterlichen Todesfälle darauf zurückzuführen.^{3,4} Zu den wichtigsten akuten maternalen Komplikationen und Todesursachen im Rahmen einer Präeklampsie zählen das Lungenödem, Nieren- und Lungenversagen, Lebereinblutungen und –ruptur, die disseminierte intravasale Gerinnung (engl. disseminated intravascular coagulation, DIC), intrakranielle Blutungen und Apoplex sowie die Eklampsie und das HELLP-Syndrom.⁵ Hierbei handelt es sich um die Trias aus Hämolyse (**h**emolysis), erhöhten Leberenzymen (**e**levated liver enzymes) und einer Thrombozytopenie (**l**ow **p**latelet count). Die fetalen Komplikationen umfassen vor allem die frühzeitige Entbindung mit Folgen wie dem akuten Atemnotsyndrom (engl. acute respiratory distress syndrome, ARDS), Hypoglykämien, Krampfanfällen, Gelbsucht und Kernikterus, periventrikulärer Leukomalazie u.a. sowie intrauterine Wachstumsrestriktion (engl. intrauterine growth restriction, IUGR), niedriges Geburtsgewicht und die vorzeitige Plazentalösung.^{6,7}

Patientinnen mit einer Präeklampsie in der Vorgeschichte haben später ein erhöhtes Risiko für einen chronischen Hypertonus, koronare Herzerkrankungen, venöse Thrombembolien, eine terminale Niereninsuffizienz sowie für einen Diabetes mellitus Typ 2.⁸⁻¹⁰ Für die Kinder aus Schwangerschaften mit Präeklampsie besteht ebenfalls ein gesteigertes Risiko für erhöhten Blutdruck sowie koronare Herzerkrankungen oder Diabetes mellitus.⁴

Die Präeklampsie ist definiert als das Neuauftreten eines Bluthochdrucks ($\geq 140/90$ mmHg) in Verbindung mit einer Proteinurie (≥ 300 mg in 24 Stunden) ab 20+0 Schwangerschaftswochen (SSW).¹¹⁻¹³ Nierenfunktionseinschränkungen mit einem Kreatininanstieg oder einer Oligurie, Leberbeteiligung mit Oberbauchschmerzen oder Transaminasenanstieg, Lungenödem, neurologische Symptome wie Kopfschmerzen oder Augenflimmern, hämatologische Auffälligkeiten im Sinne einer Thrombozytopenie oder einer Hämolyse sowie fetale Wachstumsrestriktion können auf die Entwicklung einer Präeklampsie hinweisen, gehören jedoch nicht zu den Definitionskriterien. Im Rahmen der Präeklampsie kann es zu tonisch-klonischen Krampfanfällen kommen. Sollten diese Anfälle keiner anderen Ursache zugeordnet werden können, spricht man von einer Eklampsie. 21 % aller Patientinnen mit einer Eklampsie haben jedoch vor Auftreten des Krampfanfalls gar keine Symptome und nur in 38 % aller Fälle finden sich sowohl eine Hypertonie als auch eine Proteinurie.^{11,14,15}

Im Gegensatz zur Präeklampsie ist die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH, Gestationshypertonie) definiert als ein neu aufgetretener Bluthochdruck ab 20+0 SSW ohne Proteinurie. Weiterhin wird in der Gruppe der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen die chronische Hypertonie unterschieden. Hierbei handelt es sich um eine bereits vor der Schwangerschaft bzw. vor 20+0 SSW bestehende Hypertonie, ebenfalls ohne Proteinurie. Man spricht ebenso von einer chronischen Hypertonie, sollte sich die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie bis zwölf Wochen nach der Entbindung nicht normalisiert haben. Kommt es im Rahmen einer chronischen Hypertonie zu einer Proteinurie, ist dies definiert als Propf-Präeklampsie oder Propf-Gestose. Patientinnen mit einer chronischen Hypertonie haben ein Risiko von etwa 22 % eine Propf-Präeklampsie zu entwickeln.^{12,14,16-18}

Das Krankheitsbild der Präeklampsie ist sehr inhomogen in Ausprägung, Zeitpunkt des Auftretens und in ihrem Verlauf.¹⁹⁻²³ So bezeichnet man eine Präeklampsie als schwere Präeklampsie, wenn mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllt wird: Blutdruckanstieg $\geq 160/110$ mmHg, Nierenfunktionseinschränkungen mit einem Kreatininanstieg $\geq 0,9$ mg/dl oder einer Oligurie < 500 ml/24h, Leberbeteiligung mit anhaltenden Oberbauchschmerzen oder Transaminasenanstieg, Lungenödem, neurologische Symptome wie starke Kopfschmerzen oder Augenflimmern, hämatologische Auffälligkeiten im Sinne einer Thrombozytopenie < 100 gpt/l oder

einer Hämolyse sowie fetale Wachstumsrestriktion mit einem fetalen Schätzwert < 5. Perzentile oder einem pathologischen Befund in der Dopplersonografie der A. umbilicalis.¹¹ Das Ausmaß der Proteinurie ist nach neueren Erkenntnissen kein Kriterium der schweren Präeklampsie mehr.²²

Um dem unterschiedlichen Verlauf und der zugrundeliegenden Pathophysiologie gerecht zu werden, erfolgt die Einteilung der Präeklampsie zudem in eine frühe (Aufreten vor 34+0 SSW, engl. early onset) und eine späte (ab 34+0 SSW, engl. late onset) Form.²¹⁻²³ Die frühe Form zeichnet sich vor allem durch ein deutlich höheres Risiko für Komplikationen bei Mutter und Kind aus. Dies resultiert vor allem aus dem häufig akuten und rasch progredienten Verlauf der Erkrankung, welche nicht selten eine frühzeitige Entbindung notwendig macht.^{1,24-26}

Als eine Sonderform der Präeklampsie gilt das so genannte HELLP-Syndrom. In einer Studie von Sibai et al. entwickelten etwa 20 % der Patientinnen mit einer schweren Präeklampsie ein HELLP-Syndrom, in 12 – 18 % der Fälle kann es jedoch auch ohne Hypertonie bzw. in 13 % ohne Proteinurie auftreten.^{27,28}

1.2 Risikofaktoren

Unterschiedliche anamnestische und schwangerschaftsassozierte Risikofaktoren können die Wahrscheinlichkeit an einer Präeklampsie zu erkranken erhöhen.^{11,29} Zu den größten Risiken zählen laut den britischen NICE-Leitlinien (National Institute for Health and Clinical Excellence) Autoimmunerkrankungen wie das Antiphospholipid-Syndrom, eine Präeklampsie in vorangegangenen Schwangerschaften, Diabetes mellitus Typ 1 und 2, eine vorbestehende Nierenerkrankung sowie eine chronische Hypertonie (insbesondere mit diastolischen Blutdruckwerten ≥ 100 mmHg vor 20 SSW).³⁰ Das Wiederholungsrisiko erneut an einer Präeklampsie zu erkranken, liegt bei etwa 15 %, nach zwei durchgemachten Schwangerschaften mit Präeklampsie bereits bei etwa 32 %.³¹ Zu den Frauen mit einem moderaten Risiko gehören Primiparae bzw. Frauen, bei denen die letzte Schwangerschaft mehr als 10 Jahre zurück liegt, Alter über 40 Jahre, BMI (Körpermasseindex, engl. body mass index) ≥ 35 kg/m², eine positive Familienanamnese für Präeklampsie und

Mehrlingsschwangerschaften. In Tabelle 1 ist für diese Faktoren das relative Risiko aufgeführt.

Tabelle 1: Relatives Risiko der wesentlichen Risikofaktoren.

Risikofaktor	Relatives Risiko
Antiphospholipid-Antikörper	10
Autoimmunerkrankungen	7
Z. n. Präeklampsie	7
Vorbestehender Diabetes mellitus	4
Vorbestehende Nierenerkrankung	3
Chronische Hypertonie mit RR diastolisch ≥ 100 mmHg vor 20 SSW	3
Body mass index ≥ 35	4
Erstparität	3
Mehrlingsschwangerschaft	3
Familiäre Belastung	3
Alter > 40	2

Modifiziert nach Duckitt et al. ²⁹ und Kuse-Föhl et al. ¹¹. Gerundet auf ganze Zahlen. Z.n. = Zustand nach, SSW = Schwangerschaftswoche.

Laut Roos et al. haben auch Patientinnen mit einem PCO-Syndrom (Syndrom polyzystischer Ovarien, engl. polycystic ovary syndrome) ein erhöhtes Risiko an einer Präeklampsie zu erkranken.³² Ebenso werden bei Frauen afroamerikanischer Ethnizität und bei Frauen mit einem niedrigen sozioökonomischen Status höhere Präeklampsie-Raten registriert.³³⁻³⁴

1.3 Diagnostik und Therapie

Die Diagnose der Präeklampsie wird nach oben bereits genannten Kriterien gestellt. Es erfolgt zunächst die Blutdruckmessung. Dazu wird im Wesentlichen folgendes Vorgehen empfohlen (nach den Richtlinien der ISSHP (International Society for the study of Hypertension in Pregnancy)¹²):

Die Schwangere sollte für 2 – 3 Minuten in Ruhe sitzen. Nach Auswahl der korrekten Blutdruckmanschette je nach Umfang des Oberarmes (Standardmanschette bei einem Umfang von 33 cm oder weniger) erfolgt die Messung des systolischen und diastolischen Druckes unter Verwendung des Korotkoff V Tones (K5 = Verschwinden des Tones). Es wird die Blutdruckmessung an beiden Armen empfohlen.

Bei auffälligen Blutdruckwerten eignet sich die 24-Stunden-Blutdruckmessung, um einen „Weißkittel-Hypertonus“ auszuschließen und um den zirkadianen Verlauf des Blutdruckes zu evaluieren.¹¹

Des Weiteren erfolgt der Nachweis bzw. Ausschluss der Proteinurie. Vor allem bei Patientinnen mit weiteren Anzeichen einer Präeklampsie sollte bereits bei einem Ergebnis von $\geq 1+$ Eiweiß im Urin-Schnelltest eine weitere Abklärung erfolgen.¹¹ Dafür eignet sich der 24-Stunden-Sammelurin. Man spricht ab Werten von ≥ 300 mg/d von einer Proteinurie. Zudem kann auch die Protein-Kreatinin-Ratio im Spontanurin gemessen werden. Hier gelten Werte von ≥ 30 mg/mmol als pathologisch.¹²

Folgende Laborparameter sollten ebenfalls bestimmt werden, auch wenn sie zur eigentlichen Diagnosestellung nicht erforderlich sind: Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombozyten, ALAT (Alanin-Amino-Transferase), ASAT (Aspartat-Amino-Transferase), LDH (Laktat-Dehydrogenase), indirektes Bilirubin, Harnsäure, Kreatinin, Haptoglobin und D-Dimere im Blut.¹¹

Gegenstand neuerer Untersuchungen sind im Serum der Schwangeren zirkulierende Biomarker, wie die lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 sFlt-1 (engl. soluble fms-like tyrosine kinase-1) und der plazentare Wachstumsfaktor PIGF (engl. placental growth factor), die ebenfalls eine Diagnose der Präeklampsie ermöglichen. So beschreiben Verloren et al. die Diagnose der Präeklampsie ab einem Trennwert des Quotienten aus sFlt-1 und PIGF von 85 mit einer Sensitivität von 82 % und einer Spezifität von 95 %.³⁵ Auf diese Marker wird in den folgenden Kapiteln noch näher eingegangen.

Ein reiner Gestationshypertonus kann ambulant kontrolliert betreut werden, Patientinnen mit einer Präeklampsie sollten in der Klinik vorgestellt werden. Neben einer intensiven Überwachung von Mutter und Fetus mittels Kardiotokografie (engl. cardiotocography, CTG), Laborkontrollen, Kontrolle der Urinausscheidung und des Körpergewichts sowie regelmäßiger Fetometrie und Kontrollen der Dopplersonografie

sollte bei drohender Frühgeburt auch eine Induktion der Lungenreife in Erwägung gezogen werden.

Zur symptomatischen Therapie der Präeklampsie erfolgt nach engmaschiger Überwachung des Blutdrucks gegebenenfalls die Einleitung einer medikamentösen Therapie bei Blutdruckwerten $\geq 160/110$ mmHg. Dies dient vor allem der Prävention von zerebrovaskulären Ereignissen.^{11,36,37} Zur Eklampsie-Prophylaxe sowie zur Neuroprotektion des Feten wird die Gabe von intravenösem Magnesium empfohlen.^{38,39} Weiterhin gibt es erste Pilotprojekte zur extrakorporalen Plasmapherese von sFlt-1.⁴⁰

Jedoch ist bis heute – wie schon 1993 von Redman und Roberts formuliert – die Entbindung weiterhin die einzige kausale Therapie der Präeklampsie.^{11,41}

1.4 Prädiktion

Obwohl die Präeklampsie in der Literatur mehrfach genau definiert ist¹¹⁻¹⁴, gestaltet sich die Diagnosestellung und vor allem die Prädiktion im klinischen Alltag jedoch meist schwierig, da einige physiologische Schwangerschaftsveränderungen dem Bild der Präeklampsie sehr ähnlich sein können (z.B. Ödeme zum Ende der Schwangerschaft, Kopfschmerzen). Untersuchungen haben gezeigt, dass etwa eine von zehn Schwangeren mit klinischen Anzeichen und Symptomen einer Präeklampsie ärztlich untersucht wird, von diesen jedoch nur 20 % eine Präeklampsie entwickeln.⁴² Zur Vorhersage, welche Patientin dies sein wird, eignet sich die o.g. Definition nicht. Zudem ergibt sich aus ihr weder eine Möglichkeit, das Outcome für Mutter und Kind im Falle einer Erkrankung einzuschätzen, noch berücksichtigt sie die zum Teil sehr unterschiedliche Ausprägung der frühen Präeklampsie vor 34+0 SSW und der späten Präeklampsie ab 34+0 SSW.^{19,21,24,43}

Auch die bereits genannten Risikofaktoren eignen sich nur ungenügend, um vorherzusagen, welche Patientin eine Präeklampsie entwickeln wird. So werden nach den NICE-Leitlinien bereits 60 % aller Schwangeren als Hochrisiko-Patientinnen kategorisiert und trotzdem beträgt die Detektionsrate bei einer angenommenen Falsch-Positiv-Rate (FPR) von 5 % nur 36 % für eine Präeklampsie < 34 SSW und 33 % für < 37 SSW.^{30,44,45} Es wurden viele weitere Modelle zur Risikostratifizierung

untersucht, um Patientinnen mit einem hohen Risiko für eine Präeklampsie frühzeitig zu erkennen. Im Ersttrimesterscreening zwischen 11 und 13 SSW hat der mittlere arterielle Blutdruck (engl. mean arterial pressure, MAP) allein eine Detektionsrate von 58 % bzw. 44 %, die Dopplersonografie mit dem Pulsatilitätsindex (PI) der Aa. (lat. Arteriae) uterinae nur 59 % bzw. 40 %, kombiniert liegen beide auch nur bei 80 % bzw. 55 % (< 34 SSW bzw. < 37 SSW, jeweils mit einer FPR von 5 %). Auch die Hinzunahme biochemischer Marker wie dem PAPP-A (engl. pregnancy-associated plasma protein A), einem zinkbindenden Protein, welches bei Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für eine Präeklampsie erniedrigt sein kann, verbessert die Detektionsrate kaum (82 % bzw. 53 %, FPR 5 %).⁴⁴

Im 1. Trimenon der Schwangerschaft scheint der plazentare Wachstumsfaktor PIGF ein hilfreicher Marker zur Prädiktion der Präeklampsie zu sein.^{46,47} In Kombination mit den oben genannten Faktoren MAP, PI der Aa. uterinae und PAPP-A werden Detektionsraten von 93 % für die Präeklampsie < 34 SSW bzw. 61 % für < 37 SSW erreicht (FPR 5 %).⁴⁴

Im 2. Trimenon hat sich die Dopplersonografie mit Bestimmung des Pulsatilitätsindex der Aa. uterinae und Bewertung der postsystolischen Inzisur (Notch) bewährt. Mit einer Sensitivität von 77,8 % und einer Spezifität von 95 % bei einer FPR von 5 % wird die Entwicklung einer Präeklampsie < 34 SSW vorhergesagt, nach 34 SSW sind es noch 35,1 % und 94,9 %.⁴⁸ Vor allem die Sensitivität der Vorhersage verbessert sich noch erheblich, wenn zur Prädiktion die bereits erwähnten Biomarker sFlt-1 und PIGF hinzugezogen werden. In einem Risikokollektiv mit auffälligem Befund in der Dopplersonografie der Aa. uterinae lässt sich die frühe Präeklampsie mit einer Sensitivität von 83 % und einer Spezifität von 95 % bei einer FPR von 5 % vorhersagen.⁴⁹

1.5 Pathophysiologie

Die Ursachen und die Pathophysiologie der Präeklampsie sind bis heute nicht eindeutig geklärt. Als Erklärungsansatz wird von einigen Autoren zwischen einer „plazentaren“ und einer „maternalen“ Präeklampsie unterschieden. Beiden gemeinsam ist die maternale endotheliale Dysfunktion.⁵⁰ Bei der plazentaren Form,

die am ehesten zu dem Krankheitsbild der frühen Präeklampsie führt, steht die Plazentadysfunktion und die daraus folgende Freisetzung von endothelschädigenden Faktoren im Mittelpunkt. Bei der maternalen Form, häufig Ursache der späten Präeklampsie, scheint eher die schon vor der Schwangerschaft bestehende Endothelschädigung ursächlich zu sein.^{51,52} Aufgrund der häufig akuter und schwerwiegender verlaufenden frühen Präeklampsie steht jedoch die Plazenta als Forschungsobjekt im Vordergrund.

Grundsätzlich wird angenommen, dass eine unzureichende Trophoblasteninvasion im ersten Trimester der Schwangerschaft zu einer unvollständigen Umwandlung der maternalen Spiralarterien und somit zu einer mangelhaften Dilatation derselben führt. In normalen Schwangerschaften wird durch die Infiltration der Gefäßwände der Spiralarterien durch Trophoblastenzellen der Gefäßdurchmesser um das etwa Dreifache vergrößert.⁵³ Die Auslöser für diese mangelnde Trophoblasteninvasion sind nicht eindeutig geklärt. Diskutiert werden immunologische, genetische und umweltbedingte Faktoren.⁵⁴ Für die Theorie einer immunologischen Ursache spricht die Tatsache, dass Patientinnen mit einer Präeklampsie in der Anamnese nach Partnerwechsel ein etwa 30 % niedrigeres Risiko für das erneute Auftreten einer Präeklampsie haben.⁵⁵ Auch scheint die Länge der Spermaexposition mit dem gleichen Partner das Präeklampsierisiko zu senken.⁵⁶⁻⁵⁸ Für eine genetische Prädisposition spricht das gehäufte Auftreten einer Präeklampsie bei Schwangeren, deren weibliche Verwandte ebenfalls daran erkrankt waren.⁵⁹

Bei präeklampsischen Schwangeren führt die mangelhafte Dilatation der Spiralarterien zur placentaren Minderperfusion, der Stoffaustausch zwischen fetaler und maternaler Zirkulation wird gestört.

In dem häufig postulierten Zwei-Phasen-Modell der Präeklampsie wird oben beschriebener Prozess als Phase 1 bezeichnet. Noch immer herrscht Uneinigkeit darüber, welche Mechanismen zu Phase 2 – dem maternalen Syndrom der Präeklampsie – führen.^{51,52,60,61}

Diskutiert wird die Freisetzung verschiedener Zytokine wie TNF- α (Tumornekrosefaktor- α), IL-6 (Interleukin-6), AT1-AA (Angiotensin II Typ 1-Rezeptor-Autoantikörper), Thromboxan sowie des Antiangiogenesefaktors sFlt-1. Eine vermehrte Ausschüttung dieser Stoffe führt zur endothelialen Dysfunktion, die wiederum eine verminderte NO-Synthese (Stickstoffmonoxid) sowie die erhöhte

Freisetzung von Sauerstoffradikalen (engl. reactive oxygen species, ROS) und ET-1 (Endothelin-1) zur Folge haben kann. Diese Kaskaden führen letztendlich u. a. zu einer veränderten Nierenfunktion und einer Erhöhung des totalen peripheren Gefäßwiderstandes (engl. total peripheral resistance, TPR) mit der Folge des arteriellen Hypertonus und der Proteinurie.⁶²

1.6 sFlt-1 und PlGF

Wie oben bereits erwähnt diskutieren einige Autoren u.a. die erhöhte Freisetzung von sFlt-1 aus der geschädigten Plazenta als Bindeglied zwischen der Phase 1 und der Phase 2 in der Entwicklung der Präeklampsie.⁶³⁻⁶⁵

Hierbei handelt es sich um eine lösliche Splicing-Variante aus der Flt-1-prä-mRNA (engl. fms-like tyrosine kinase-1 precursor messenger ribonucleic acid) der fms-ähnlichen Tyrosinkinase 1 (Flt-1, engl. fms-like tyrosine kinase-1). Im Normalfall führt die Bindung des Angiogenesefaktors VEGF (engl. vascular endothelial growth factor) bzw. des von der Plazenta gebildeten homologen PlGF zu einer Signaltransduktion an der Zellmembran. Bindet der lösliche Rezeptor sFlt-1 an VEGF bzw. PlGF bleibt diese Signaltransduktion aus und die biologischen Effekte, vor allem die plazentare Angiogenese werden unterdrückt. sFlt-1 wirkt somit als antiangiogener Faktor.^{63,66,67}

Die Arbeitsgruppe um Maynard et al. war die erste, die mit Hilfe einer Genexpressions-Analyse von Plazentagewebe zeigen konnte, dass sFlt-1 mRNA (Boten-Ribonukleinsäure, engl. messenger ribonucleic acid) in den Plazenten und sFlt-1 im Serum präeklampischer Frauen erhöht ist. Weiterhin konnten im Gegensatz zu normalen Schwangerschaften erniedrigte VEGF- und PlGF-Level nachgewiesen werden. Ein Tierversuch in der gleichen Studie zeigte, dass mit sFlt-1 behandelte schwangere und nicht schwangere Ratten eine Hypertonie, Proteinurie und glomeruläre Nierenschädigungen entwickelten. Somit wird ein Ungleichgewicht zwischen Angiogenese und Antiangiogenese bzw. PlGF und sFlt-1 als wesentlicher Mechanismus in der Entstehung der Präeklampsie angesehen.⁶³

Seit 2010 steht für die Diagnostik der Präeklampsie ein automatisierter Test für die Bestimmung des Quotienten aus sFlt-1 und PlGF zur Verfügung.³⁵ Um den Quotienten als diagnostischen Marker für die Präeklampsie genauer zu definieren, wurde ein

Trennwert von 85 für die Diagnose der Präeklampsie ermittelt. Dieser erreicht insgesamt eine Sensitivität von 82 % und eine Spezifität von 95 %. In der Gruppe der frühen Präeklampsie liegen die Sensitivität bei 89 % und die Spezifität bei 97 %. Für die späte Präeklampsie konnten nur Werte von 74 % und 89 % erreicht werden.

Es folgten weitere Studien, die einen erhöhten sFlt-1- bzw. einen erniedrigten PIGF-Spiegel bei präeklampsischen Frauen nachweisen konnten.⁶⁸⁻⁷¹

Um den unterschiedlichen Mechanismen der frühen und späten Präeklampsie gerecht zu werden, wurde auch nach spezifischen Trennwerten des sFlt-1/PIGF-Quotienten für die frühe und die späte Phase der Schwangerschaft gesucht. Für den Zeitraum zwischen 20+0 und 33+6 SSW (entspricht dem Diagnosezeitraum der frühen Präeklampsie) wurde, um eine möglichst hohe Sensitivität zu erreichen, ein Trennwert von 33 festgelegt. Damit werden 95 von 100 erkrankten Patientinnen als richtig-positiv klassifiziert (Sensitivität von 95 %). Um möglichst viele gesunde Patientinnen mit vor allem unspezifischen Symptomen als richtig-negativ zu erkennen, wurde ein Trennwert von 85 definiert. Dieser erreicht eine Spezifität von 99,5 %. In der Gruppe der schwangeren Patientinnen ab 34+0 SSW (entspricht der späten Präeklampsie) ergaben sich Trennwerte von ≤ 33 und ≥ 110 mit einer Sensitivität / Spezifität von 89.6 % / 73.1 % und 58.2 % / 95.5 %.⁷²

Darüber hinaus können die Marker auch zur Differentialdiagnose der verschiedenen hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen genutzt werden und geben Hinweise für das Auftreten von späteren Komplikationen und die weitere Dauer der Schwangerschaft.^{73,74}

Bei Patientinnen mit IUGR-Feten scheint der Quotient der Marker ebenfalls erhöht zu sein. In diesen Fällen ist eine Unterscheidung zwischen Präeklampsie und IUGR allein anhand der Marker schwierig.^{75,76}

Doch nicht nur in der Diagnostik, sondern auch in der Prädiktion der Präeklampsie scheinen o. g. Marker eine wichtige Rolle zu spielen. Von Levine et al. konnte zunächst retrospektiv gezeigt werden, dass sFlt-1 im Serum von Patientinnen mit Präeklampsie bereits fünf Wochen vor Auftreten der Erkrankung erhöht ist, wohingegen PIGF signifikant niedrigere Werte als bei normalen Schwangerschaften aufweist.⁷⁷ In einer weiteren Studie derselben Arbeitsgruppe konnte dies auch prospektiv belegt werden. Hier zeigte sich sogar ein Anstieg des sFlt-1/PIGF-Quotienten bereits 9-11 Wochen

vor Auftreten einer frühen Präeklampsie.⁷⁸ Dies konnte in vielen weiteren prospektiven Studien ebenfalls nachgewiesen werden.^{47,74,79-83}

1.7 Herleitung der Fragestellung

Im klinischen Alltag ist es für Arzt und Patientin von großer Bedeutung nicht nur einzuschätzen zu können, ob sich eine Präeklampsie entwickeln wird, sondern auch in welchem Zeitraum dies geschehen wird.

Bisher haben sich nur wenige Studien mit dieser Fragestellung beschäftigt. So untersuchten Moore et al. den Zusammenhang zwischen der Höhe der Biomarker sFlt-1 und PlGF und dem späteren Auftreten von mütterlichen oder kindlichen Komplikationen bei Patientinnen mit Anzeichen oder Symptomen einer Präeklampsie.⁸⁴ Ein ähnliches Studiendesign wählten Rana et al., welche das Auftreten von mütterlichen oder kindlichen Komplikationen innerhalb von zwei Wochen betrachteten.⁷⁴ In anderen Studien wurde lediglich der Zusammenhang von PlGF und dem Auftreten einer Präeklampsie untersucht.^{85,86} In weiteren Studien wurde als Endpunkt u.a. die frühzeitige Entbindung gewählt.^{87,88}

In einer aktuellen großen prospektiven Studie wurden das Auftreten einer Präeklampsie innerhalb von vier Wochen und das Ausbleiben innerhalb einer Woche bei Patientinnen mit Verdacht auf Präeklampsie mithilfe der Biomarker evaluiert.⁸⁹

Aus oben genannter Studie stammt auch das in der folgenden Arbeit untersuchte Patientinnen-Kollektiv. Im Unterschied zur Gesamtstudie war es das Ziel unserer Arbeit, die Diagnosezeiträume zu erweitern, also auch das Auftreten einer Präeklampsie innerhalb von zwei oder drei Wochen nach dem ersten Verdacht auf Präeklampsie vorherzusagen. Weiterhin wurde in bisher keiner Studie die Vorhersagemöglichkeit mit Hilfe der Differenz der sFlt-1/PlGF-Quotienten zwischen zwei Messungen untersucht.

Daraus ergaben sich folgende Hypothesen:

1. Mit Hilfe der absoluten Höhe sFlt-1/PIGF-Quotienten lässt sich das Auftreten einer Präeklampsie innerhalb
 - a. einer Woche nach Erstvorstellung
 - b. zwei Wochen nach Erstvorstellung
 - c. drei Wochen nach Erstvorstellung
 - d. vier Wochen nach Erstvorstellung vorhersagen.

2. Mit Hilfe der Differenz aus zwei Messungen des sFlt-1/PIGF-Quotienten lässt sich das Auftreten einer Präeklampsie innerhalb eines bestimmten Zeitraumes vorhersagen. Untersucht wurde folgende Konstellation:
 - a. Differenz zwischen Erstvorstellung (U 1) und zweiter Messung (U 2), Auftreten der Präeklampsie innerhalb von drei Wochen nach zweiter Messung (entspricht der Entwicklung einer Präeklampsie vier Wochen nach Erstvorstellung)
 - b. Differenz zwischen Erstvorstellung (U 1) und zweiter Messung (U 2), Auftreten der PE innerhalb einer Woche nach zweiter Messung
 - c. Differenz zwischen Erstvorstellung (U 1) und dritter Messung (U 3), Auftreten der PE innerhalb einer Woche nach dritter Messung
 - d. Differenz zwischen Erstvorstellung (U 1) und vierter Messung (U 4), Auftreten der PE innerhalb einer Woche nach vierter Messung
 - e. Differenz zwischen Erstvorstellung (U 1) und zweiter Messung (U 2), Auftreten der PE innerhalb von zwei Wochen nach zweiter Messung
 - f. Differenz zwischen Erstvorstellung (U 1) und dritter Messung (U 3), Auftreten der PE innerhalb von zwei Wochen nach dritter Messung

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Als Teil einer weltweiten prospektiven doppelblinden nicht-interventionellen Multicenter-Studie (PROGNOSIS - **P**rediction of short-term **o**utcome in **p**regnant **w**omen with **s**uspected preeclampsia study, Sponsor: Roche Diagnostics International Ltd., Rotkreuz, Schweiz. Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Deutschland) wurden in der Klinik für Geburtshilfe der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum zwischen April 2011 und Januar 2014 insgesamt 209 Schwangere zwischen 24+0 und 36+6 SSW mit Anzeichen und Symptomen für Präeklampsie eingeschlossen.⁸⁹ Ein entsprechendes Ethikvotum sowie die schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme (siehe Anlage 1) der Patientinnen lagen vor. Die Rekrutierung der Patientinnen erfolgte nach ausführlicher Aufklärung über Inhalte, Ziele, Ablauf sowie mögliche Risiken der Studie über die geburtshilfliche Ambulanz oder im Rahmen eines stationären Aufenthaltes. Jede Patientin erhielt eine Kopie der von beiden Seiten unterschriebenen Einverständniserklärung sowie eine ausführliche Patienteninformation (siehe Anlage 2). Die Anamnese und die klinischen Daten der Patientinnen wurden in einem elektronischen Protokoll (engl. electronic case report form, eCRF) gespeichert. Die Datenspeicherung erfolgte unter denen in der Patienteninformation erwähnten Datenschutzbestimmungen. Das originale Studienprotokoll ist in „BMC Pregnancy and Childbirth 2014 Ausgabe 14“ einsehbar.⁹⁰

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien lagen der Studie zugrunde:

- von Patientin und Prüfarzt unterschriebene Einverständniserklärung
- Alter der Patientin ≥ 18 Jahre
- Gestationsalter zwischen 24+0 und 36+6 SSW
- Verdacht auf Präeklampsie aufgrund von mindestens einem der folgenden klinischen Symptome oder Befunde:
 - o Neu aufgetretener Hypertonus

- Verschlechterung eines vorbestehenden Hypertonus
- Neu aufgetretene Proteinurie (definiert als jegliches Auftreten von Eiweiß im Urin)
- Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie
- Präeklampsie-assoziierte Symptome:
Epigastrische Schmerzen, ausgeprägte Ödeme, starke Schwellungen der Hände, Füße und / oder des Gesichtes, Kopfschmerzen, Augenflimmern, Gewichtszunahme > 1 kg/Woche
- Präeklampsie-assoziierte Befunde:
Thrombozytopenie < 150 /nl, ASAT und/oder ALAT > 35 IU/l, IUGR, Dopplersonografie der Aa. uterinae mit einem Pulsatilitätsindex > 95. Perzentile im zweiten oder dritten Trimester und / oder ein bilateraler Notch

Ausgeschlossen wurden folgende Patientinnen:

- manifeste Präeklampsie mit oder ohne antihypertensive Therapie
- HELLP-Syndrom
- parallele Studienteilnahme mit oder ohne Einnahme von Prüfpräparaten innerhalb der letzten 90 Tage
- Mitarbeiter des Prüfzentrums, deren Verwandte oder Ehepartner

2.1.2 Definitionen

Nach den Kriterien der International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)¹² und dem American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)¹⁴ wurde Hypertonus als wiederholt auftretende Blutdruck-Werte ≥ 140 mmHg systolisch und / oder ≥ 90 mmHg diastolisch (zwei Messungen mit einem Abstand ≥ 6 Stunden, aber innerhalb einer Woche) bzw. durch antihypertensive Medikation kontrollierter Bluthochdruck unabhängig vom aktuellen Blutdruck definiert. Eine Proteinurie entsprach einer Eiweißausscheidung von > 300 mg im 24-Stunden Sammelurin. Falls kein Sammelurin zur Verfügung stand, konnte auch ein Urinteststreifen mit einer auf der Farbskala angezeigten Eiweißausscheidung $\geq 2+$,

≥ 30 mg/dl Eiweiß im Spontanurin oder einer Protein-Kreatinin-Ratio von ≥ 30 mg/mmol zur Definition herangezogen werden.

Als chronischer Hypertonus galt ein vor der Konzeption oder vor der 20. SSW diagnostizierter Bluthochdruck. Nach oben genannten Kriterien gehört zur Definition des chronischen Hypertonus das Fortbestehen der Hypertonie über 12 Wochen nach der Entbindung hinaus. Da die letzte Datenerhebung der Patientinnen jedoch vier bis sechs Wochen postpartal erfolgte, wurde in der vorliegenden Arbeit dieser Aspekt für die Einteilung in die auszuwertenden Gruppen nicht betrachtet. Gestationshypertonus wurde definiert als ein neu aufgetretener Hypertonus ohne Proteinurie nach der 20. SSW.

Eine Präeklampsie wurde definiert als die Kombination aus Hypertonus und Proteinurie, eine schwere Präeklampsie lag bei mindestens einem der folgenden Kriterien vor: Blutdruck ≥ 160 mmHg systolisch und/oder ≥ 110 mmHg diastolisch, Proteinurie > 5 g im 24-Stunden Sammelurin oder Teststreifen ≥ 3+ in zwei unterschiedlichen Urinproben im Abstand von mindestens 4 Stunden gewonnen, Nierenfunktionseinschränkung mit Serum-Kreatinin ≥ 0,9 mg/dl oder Oligurie < 500 ml/24 Stunden, Lungenödem, Leberfunktionsstörungen (ASAT und / oder ALAT > 35 IU/l, Oberbauchschmerzen), neurologische Symptome (Sehstörungen, starke Kopfschmerzen), hämatologische Auffälligkeiten (Thrombozytopenie < 150 /nl, Hämolyse), IUGR. Bei tonisch-klonischen Krampfanfällen, die keiner anderen Ursache zugeordnet werden konnten, lag definitionsgemäß eine Eklampsie vor.

Eine Propf-Präeklampsie wurde definiert als ein chronischer Hypertonus mit neu aufgetretener Proteinurie nach der 20. SSW oder vor der 20. SSW bestehender Proteinurie in Verbindung mit einer plötzlichen Verschlechterung der Proteinurie oder des Hypertonus oder Anzeichen einer schweren Präeklampsie.

Die Patientinnen wurden für die Auswertung in die Gruppe der frühen (< 34+0 SSW) und der späten Präeklampsien (≥ 34+0 SSW) eingeteilt. Ein HELLP-Syndrom lag bei folgender Laborkonstellation vor: ASAT > 70 IU/l, Thrombozytopenie < 100 /nl und einer Laktatdehydrogenase > 600 IU/l als Zeichen einer Hämolyse.

Als IUGR wurde ein sonografisch bestimmtes fetales Schätzwicht < 5. Perzentile oder ein Abdomenumfang < 5. Perzentile, angepasst an Geschlecht und Ethnizität nach den am jeweiligen Studienzentrum verwendeten Perzentilenkurven sowie einem

Oligohydramnion (AFI [Fruchtwasserindex, engl. amniotic fluid index] < 10. Perzentile) oder einem pathologischen Fluss in den Aa. uterinae mit einem Pulsatilitätsindex > 95. Perzentile, definiert. Ein sonografisch bestimmtes fetales Schätzwert oder Abdomenumfang < 5. Perzentile ohne Zusatzkriterien galt als SGA (klein bezogen auf das Reifealter, engl. small for gestational age).

Eine vorzeitige Entbindung bzw. Frühgeburt entsprach einer Entbindung < 37+0 SSW.

Unerwünschte Ereignisse während der Studie wurden eingeteilt in unerwartete Ereignisse (engl. adverse event, AE) und unerwartete schwere Ereignisse (engl. serious adverse event, SAE) sowie erwartete schwere Ereignisse (engl. anticipated serious adverse event, aSAE). Zu den aSAE zählten ein Myokardinfarkt, Schlaganfall, Thrombose, Lungenembolie, Subarachnoidalblutung, Hirnblutung und Hirnvenenthrombose. Bei Auftreten eines SAE oder aSAE erfolgte eine Meldung an Roche Diagnostics und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medikamente (BfArM) innerhalb von 24 Stunden.

2.1.3 Datenerhebung

Nach initialem Einschluss in die Studie (Untersuchung 1, U 1) erfolgte die wöchentliche Vorstellung der Patientin in der Schwangeren-Ambulanz oder auf der geburtshilflichen Station zur Blutabnahme, Abgabe einer Urinprobe sowie zur Erhebung der aktuellen Symptome (Untersuchungen 2 – 5, U 2 – U 5). Der Abstand zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung betrug sieben bis neun Tage, ab der zweiten Untersuchung war ein Abstand von fünf bis neun Tagen möglich. Weiterhin wurden die Patientinnen zum Zeitpunkt der Entbindung und vier bis sechs Wochen postpartal befragt. Konnte die Patientin zur postpartalen Untersuchung nicht persönlich erscheinen, war auch eine Datenerhebung mittels Telefongespräch mit der Patientin oder dem nachbehandelnden Arzt möglich. Die erhobenen Daten wurden mithilfe des eCRF anonymisiert gespeichert. Im Falle der Diagnose einer Präeklampsie oder anderer AE oder SAE wurden ebenfalls Blut- und Urinproben gesammelt. Die Beobachtung jeder schwangeren Patientin erfolgte über einen maximalen Zeitraum von fünf Wochen. Kam es in diesem Zeitfenster nicht zur Entbindung oder zum Auftreten einer Präeklampsie wurden keine weiteren Proben genommen.

Zu den speziellen Anamnesedaten bei Studieneinschluss gehörten folgende Punkte:

- Demografische Daten (Alter, Größe, präkonzeptionelles Gewicht, Rasse, Ethnizität, Raucherstatus)
- Schwangerschaftsspezifische Daten (aktuelles Gewicht, Gravidität, Parität, SSW, Anzahl der Feten, Datum der letzten Regel, Datum der ersten Ultraschalluntersuchung)

Bei jeder Untersuchung wurden der Blutdruck und das aktuelle Gewicht gemessen, eine Medikamentenanamnese durchgeführt, der Präeklampsie-Status (V.a. PE, schwere PE, Eklampsie, HELLP), Präeklampsie-assoziierte Symptome (Oberbauchschmerzen, Oligurie, Sehstörungen), AE und SAE sowie der mütterliche Status (Tod, Lungenödem, akutes Nierenversagen, Hirnblutung, Hirnvenenthrombose oder DIC) erfasst. Eine sonografische Untersuchung auf IUGR oder SGA des Feten war zu einer der Untersuchungen 1 – 5 obligat. Die Dopplersonografie der Aa. uterinae war eine optionale Untersuchung.

Zur Entbindung und ggf. postpartal wurden zusätzlich folgende Daten erhoben:

- Datum der Entbindung, SSW der Entbindung, iatrogene Entbindung, Entbindungsmodus (vaginal oder Kaiserschnitt)
- fetaler / neonataler Status (Tod, vorzeitige Plazentalösung, Geburtsgewicht, Größe, Geschlecht, Apgar-Score nach einer, fünf und zehn Minuten) und weitere neonatale Ereignisse (ARDS, nekrotisierende Enterokolitis, intraventrikuläre Hirnblutung)

Eine Blutabnahme zur Serumgewinnung und die Abgabe einer Urinprobe zur Eiweißbestimmung (mittels Teststreifen oder Bestimmung der Protein-Kreatinin-Ratio im Spontanurin) erfolgten bei den Untersuchungen 1 – 5 sowie bei jeder weiteren zusätzlichen Untersuchung im Rahmen von Komplikationen oder der Diagnose einer Präeklampsie. Laut Studienprotokoll wurde die Erhebung von weiteren Laborparametern zu jeder Untersuchung inklusive der Entbindung gefordert. Dies war aufgrund von abrechnungstechnischen Gründen an unserem Studienzentrum nicht möglich. Hier erfolgte die Bestimmung der nötigen Laborwerte nur bei medizinischer Indikation.

Eine schematische Übersicht über den Studienablauf gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Studiendesign und Datenerfassung.

Datenerfassung	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	Entb.	Postp.
Blutdruck	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Proteinurie	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓
PE-Status, PE-Symptome	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Laborparameter	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x
IUGR / SGA	Zu min. einer Untersuchung zw. U 1 – U 5					✓	x
Serumprobe	✓	✓	✓	✓	✓	x	x
Urinprobe	✓	✓	✓	✓	✓	x	x
AE / SAE	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mütterlicher Status	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Fetaler / neonataler Status	x	x	x	x	x	✓	✓
Ggf. weitere Untersuchungen bei Komplikationen oder Diagnose einer PE							

Laut Studienprotokoll. U = Untersuchung, Entb. = Entbindung, Postp. = postpartal, PE = Präeklampsie, IUGR = intrauterine growth restriction, SGA = small for gestational age, min. = mindestens, zw. = zwischen, AE = adverse event, SAE = severe adverse event, ggf. = gegebenenfalls. Laborparameter umfassen Thrombozytenzahl, Aspartat-Amino-Transferase (ASAT), Laktatdehydrogenase und Kreatinin.

2.1.4 Probengewinnung und -verarbeitung

Zunächst erfolgte die Anonymisierung der Patientin mittels einer Probandennummer und Zuordnung eines entsprechenden Barcodes für die Probengefäße. Die venöse Blutabnahme erfolgte gemäß Studienprotokoll und nach standardisierter Prozedur. Dafür musste sich die Patientin vor der Blutabnahme mindestens zehn Minuten in sitzender oder liegender Position befinden. Die Stauung des venösen Blutflusses durfte nicht länger als zwei Minuten andauern. Die Blutabnahme erfolgte unter milder Aspiration in CE-zertifizierte Röhrchen für Serumanalyse ohne Trenngel, die Urinprobe in Röhrchen für die klinisch-chemische Urinanalyse ohne weitere Zusätze. Es sollten mindestens 4 ml Blut gewonnen werden. Die Blutprobe wurde für einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten und maximal 2 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Daraufhin erfolgte die Zentrifugation ebenfalls bei Raumtemperatur nach Vorgaben des Serumröhrchen-Herstellers, in diesem Fall bei 1300 g für zehn Minuten. Nach

dieser Prozedur wurden 2 ml Serum ohne feste Blutbestandteile in ein zweites Entnahmegefäß pipettiert, welches ebenfalls mit dem gleichen Barcode-Etikett markiert wurde. Maximal vier Stunden nach der Blutabnahme bei Lagerung bei Raumtemperatur bzw. sieben Stunden bei Lagerung bei 2 - 8 °C wurden die Proben eingefroren. Eine zwischenzeitliche Lagerung bei -20 °C war bis zu vier Wochen möglich, daraufhin mussten die Proben in ein Tieftemperatur-Kühlgerät (-80 °C) transferiert werden. Das Vorgehen für die Urinprobe gestaltete sich analog. Der Transport der Proben in das Analyselabor auf Trockeneis wurde mit Roche Diagnostics, Penzberg, Deutschland koordiniert. Im dortigen Labor erfolgte die verblindete Bestimmung der Konzentrationen von sFlt-1 und PIGF mittels klinisch evaluierter vollautomatisierter Elecsys®-Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (ECLIA).⁹¹⁻⁹³

Das Testprinzip beruht auf einem einstufigen Sandwich-Assay, bei dem im ersten Schritt die Serumprobe mit einem biotinylierten (mit Biotin markiert) und einem ruthenylierten (mit Ruthenium markiert) monoklonalen Antikörper gegen sFlt-1 bzw. PIGF inkubiert wird. Innerhalb von neun Minuten bildet sich ein Komplex aus den zwei Antikörpern und dem im Serum vorhandenen sFlt-1 bzw. PIGF. Dieser Komplex wird in einem zweiten Schritt mit Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln inkubiert. Durch die Interaktion von Biotin und Streptavidin wird der Komplex innerhalb von weiteren neun Minuten an die Festphase gebunden. Für die Messung erfolgt die Überführung des Reaktionsgemisches in eine Messzelle, in der durch Anlegen einer Spannung eine so genannte Lumineszenzreaktion erzeugt wird. Das emittierte Licht wird über einen Photomultiplier gemessen und gibt Rückschluss auf die sFlt-1- bzw. PIGF-Konzentration in der analysierten Probe. Die gesamte Testdauer umfasst in etwa 18 Minuten. Das Probenvolumen beträgt für sFlt-1 20 µl, für PIGF 50 µl. Die Nachweisgrenze für sFlt-1 liegt bei 10 pg/ml und für PIGF bei < 3 pg/ml, der gesamte Messbereich bei 10 – 85000 pg/ml für sFlt-1 bzw. 3 – 10000 pg/ml für PIGF.^{94,95}

Tabelle 3 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die verwendeten Untersuchungsmaterialien und Geräte.

Tabelle 3: Verwendete Untersuchungsmaterialien und Geräte.

Untersuchungsmaterialien und Geräte	Weitere Spezifikation	Hersteller
Blutabnahme-Röhrchen	BD Vacutainer® Serumröhrchen mit Gerinnungsaktivator, ohne Trenngel, 10 ml	Becton Dickinson
Blutentnahme-Set	BD Vacutainer® Safety Lok™ Blutentnahmeset, 21 G mit Luer-Adapter und BD Vacutainer® Einmalhalter	Becton Dickinson
Urinröhrchen	BD Vacutainer® Röhrchen für die klinisch-chemische Urinanalyse ohne Zusatz, 10 ml	Becton Dickinson
Urinbecher	BD Vacutainer® Urinbecher, 120 ml	Becton Dickinson
24-Stunden Sammelbehälter	BD Vacutainer® Urinsammelbehälter, 3 l	Becton Dickinson
Urintransfereinheit	BD Vacutainer® Urintransfereinheit	Becton Dickinson
Urinteststreifen	Multistix® 5	Siemens Healthcare
Pipetten	BD Falcon® Transferpipetten, 3 ml	Becton Dickinson
Zentrifuge	Labofuge 400	Heraeus Instruments
Tiefkühlschrank -20 °C		Gorenje
Tiefkühlschrank -80 °C		Liebherr

BD = Becton, Dickinson and Company, G = Einheit Gauge

2.2 Statistische Auswertung

Die im eCRF erfassten Daten wurden in eine Tabelle transferiert und mit Microsoft Excel weiterverarbeitet. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware „R“, inklusive der Pakete „rms“ und „pROC“ sowie mit der statistischen Datenanalyse Software für Microsoft Excel XLSTAT der Firma Addinsoft.

Die erste Analyse umfasste die Basischarakteristika der Studienteilnehmerinnen sowie die Verteilung der Einschlusskriterien. Dazu wurden gemäß den oben genannten Definitionen die Patientinnen in fünf Gruppen eingeteilt: frühe Präeklampsie < 34+0 SSW, späte Präeklampsie ≥ 34+0 SSW, präexistenter Hypertonus, schwangerschaftsinduzierter Hypertonus und gesunde Kontrollen. Es erfolgte die

Berechnung der arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen sowie wenn sinnvoll der Median für metrische Variablen, bzw. die Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten für ordinale und nominale Variablen.

Der Test auf Normalverteilung erfolgte grafisch mit Hilfe von Wahrscheinlichkeitsnetzen (Q-Q-Plot), die rechnerische Überprüfung mit Hilfe des Shapiro-Wilks-Tests. Hierbei ergaben sich folgende normalverteilte Variablen: Alter der Patientin und Größe. Nicht normalverteilt waren: Gewicht vor der Schwangerschaft, BMI vor der Schwangerschaft, Schwangerschaftswoche bei Studieneinschluss und zur Entbindung, der Blutdruck bei Studieneinschluss sowie das Geburtsgewicht des Kindes. Für stetige normalverteilte unabhängige Stichproben erfolgte der Vergleich der arithmetischen Mittelwerte mit Hilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA, engl. analysis of variance). Bei signifikanten Unterschieden (p -Wert $< 0,05$) wurden die Stichproben post hoc untereinander mit Hilfe des ungepaarten t-Test verglichen. Es erfolgte die Anpassung des Signifikanzniveaus durch die Bonferoni-Korrektur auf $p < 0,005$. Bei ordinalen oder stetigen nicht normalverteilten unabhängigen Stichproben wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Hier erfolgte bei signifikanten Ergebnissen (p -Wert $< 0,05$) die post hoc Analyse mit Hilfe der Dunn Prozedur, ebenfalls mit Anpassung des Signifikanzniveaus durch Bonferoni-Korrektur auf $p < 0,005$. Für binäre oder nominale Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Die zweite Analyse war eine multiple logistische Regression zur Untersuchung der Vorhersagemöglichkeit einer Präeklampsie mit Hilfe der Basischarakteristika. Untersucht wurden aufgrund von klinischen Erfahrungswerten und Relevanz für den klinischen Alltag die positive Eigen- oder Familienanamnese für eine Präeklampsie, ein BMI vor der Schwangerschaft ≥ 30 , Erstparität und ein Alter der Patientin ≥ 40 . Die Regressionskoeffizienten der einzelnen Variablen wurden mit Hilfe der Wald-Statistik auf Signifikanz überprüft. Die Güte des Modells wurde mit Hilfe des Pseudo-Bestimmtheitsmaßes Nagelkerke-R² überprüft. Es gibt an, welcher Anteil der Streuung des Auftretens einer Präeklampsie durch das Modell erklärt wird und kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei ein Wert von 1 impliziert, dass die gesamte Variation durch das Modell erklärt wird. Werte von 0,2 bis 0,4 bedeuten bereits eine gute Modellanpassung.⁹⁶ Der angegebene C-Wert entspricht der AUC (Fläche unter der Kurve, engl. area under the curve) in der so genannten ROC-Kurve

(Grenzwertoptimierungskurve, engl. receiver operating characteristic) und ist ebenfalls ein Maß für die Güte des Modells mit Werten zwischen 0,5 und 1. Durch die geringe Fallzahl wurde im Anschluss eine Variablenselektion mittels „Fast backward selection“⁹⁷ durchgeführt.

Weiterhin erfolgte die multiple logistische Regression zur Vorhersage einer Präeklampsie mit Hilfe der Differenz des Biomarker-Quotienten sFlt-1/PIGF zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung der Patientin und der Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt des Einschusses der Patientin in die Studie. Da wie eingangs bereits erwähnt die Schwangerschaftswoche einen Einfluss auf die Höhe des Quotienten hat, wurde auch die Interaktion zwischen dem Quotienten und der Schwangerschaftswoche untersucht. Auch hier wurde im Anschluss eine Variablenselektion durchgeführt. Zur Validierung des Modells wurde aufgrund einer fehlenden neuen unabhängigen Stichprobe eine interne Validierung („Bootstrap-Validierung“⁹⁸ mit 200 Wiederholungen) durchgeführt und erneut der C-Wert berechnet.

Die dritte Analyse beschäftigte sich mit der Bestimmung von Trennwerten der absoluten Höhe des sFlt-1/PIGF-Quotienten zur Vorhersage einer Präeklampsie innerhalb von einer, zwei oder vier Wochen nach Erstvorstellung. Da keine zusätzliche Patientin innerhalb von drei Wochen eine Präeklampsie entwickelte, entfiel diese Auswertung. Zunächst wurden die Patientinnen in die Gruppen Präeklampsie nach einem definierten Zeitraum versus keine Präeklampsie in diesem Zeitraum eingeteilt und Box-Whisker-Plots zum Vergleich der beiden Gruppen erstellt. Es erfolgte der Kruskal-Wallis-Test um auf signifikante Unterschiede zu testen. Hierbei galt ein p -Wert $< 0,05$ als signifikant. Im Anschluss wurden zur Bewertung der diagnostischen Güte ROC-Kurven erstellt und die AUC berechnet. Die zu ermittelnden optimalen Trennwerte (Maximum an Sensitivität und Spezifität) wurden mit Hilfe des höchsten Youden-Index (Sensitivität + Spezifität – 1) bestimmt.

Die vierte Analyse beschäftigte sich mit den Differenzen zwischen zwei Messungen des sFlt-1/PIGF-Quotienten zur Vorhersage des Auftretens einer Präeklampsie innerhalb eines bestimmten Zeitraumes. Auch hier wurden Box-Whisker-Plots und ROC-Kurven erstellt und die AUC sowie der optimale Trennwert berechnet.

Zuletzt erfolgte die Auswertung der zeitlichen Dauer zwischen Erstvorstellung und Entbindung bei Patientinnen ohne Präeklampsie und einem sFlt-1/PIGF-Quotienten

ober- bzw. unterhalb des zuvor ermittelten Trennwertes sowie bei Patientinnen mit Präeklampsie und einem sFlt-1/PlGF-Quotienten ober- bzw. unterhalb des zuvor ermittelten Trennwertes. Es wurde mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Test auf signifikante Unterschiede getestet (p -Wert $< 0,05$) und Box-Whisker-Plots zur grafischen Darstellung angefertigt.

3. Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika und Einschlusskriterien

Das Patientinnenkollektiv bestand aus 209 Probandinnen, von denen 18 eine frühe Präeklampsie und 12 eine späte Präeklampsie entwickelten. In der Gruppe des präexistenten Hypertonus wurden 39 Patientinnen analysiert, für den schwangerschaftsinduzierten Hypertonus waren es 24. Die Kontrollgruppe bestand aus 116 Patientinnen. Im ursprünglichen Patientinnenkollektiv befanden sich weitere 20 Probandinnen mit einer Mehrlingsschwangerschaft, die laut Studienprotokoll der PROGNOSIS-Studie mit erfasst wurden. In der nachfolgenden Arbeit werden diese Patientinnen jedoch nicht betrachtet, da sich die sFlt-1- und PIGF-Werte von Mehrlingsschwangerschaften deutlich von Einlingsschwangerschaften unterscheiden können und somit nicht vergleichbar sind.⁹⁹

Das mittlere Alter der Patientinnen war 30 Jahre, signifikante Unterschiede gab es zwischen den Kontrollen mit 29,2 Jahren und den Patientinnen mit präexistentem Hypertonus, die im Vergleich mit 32,9 Jahren deutlich älter waren. Auch beim BMI gab es signifikante Unterschiede. So hatten Patientinnen mit einer frühen Präeklampsie den niedrigsten BMI mit durchschnittlich 25,0 und Patientinnen mit präexistentem Hypertonus den höchsten mit rund 34,6. Die Kontrollgruppe lag im Mittel bei 25,5. Der BMI zeigte innerhalb der gesamten Studienpopulation eine große Streuung mit einem Minimum von 16,2 und einem Maximum von 66,8, das arithmetische Mittel über alle Patientinnen lag bei 27,8 und der Median bei 25,9. Die durchschnittliche Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie war 30,7 Wochen. Hier gab es signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der frühen Präeklampsie (28,1 SSW) und der Gruppe SIH (33,0 SSW) sowie zwischen präexistentem Hypertonus (30,0 SSW) und SIH. Auch die Schwangerschaftswoche zur Entbindung zeigte signifikante Differenzen zwischen den Gruppen. Die Gruppe der frühen Präeklampsie unterschied sich durch eine deutlich frühere Entbindung (31,4 SSW) von der Gruppe des präexistenten Hypertonus (36,6 SSW) und des SIH (36,4 SSW) sowie von den Kontrollen (36,6 SSW). Das Geburtsgewicht der Kinder in der Gruppe der frühen Präeklampsie war mit durchschnittlich 1569 g signifikant geringer als in der Gruppe des präexistenten Hypertonus (2942 g), des SIH (2723 g)

und der Kontrollen (2653 g). Auch hier zeigte sich eine große Streubreite der Daten mit einem minimalen Geburtsgewicht von 470 g und einem maximalen von 4440 g. Das arithmetische Mittel lag bei 2599 g, der Median bei 2740 g. Der systolische Blutdruck zum Zeitpunkt des Einschlusses war bei allen Gruppen im Vergleich zu den Kontrollen signifikant höher. Der diastolische Blutdruck war nur in der Gruppe der späten Präeklampsie nicht signifikant höher im Gegensatz zu den Kontrollen. Der überwiegende Teil der Patientinnen waren Nichtraucherinnen und kaukasischer Abstammung. Mehr als die Hälfte der Patientinnen waren Nulliparae.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über alle Basischarakteristika des Patientinnenkollektivs. Signifikante Unterschiede der einzelnen Gruppen zu den Kontrollen sind markiert.

Tabelle 4: Basischarakteristika der Studienpopulation.

Charakteristika	Alle Pat.	PE < 34+0 SSW	PE ≥ 34+0 SSW	Präexistenter Hypertonus	SIH	Kontrollen
n	209	18	12	39	24	116
Alter in Jahren	30,1 (5,5)	29,8 (4,6)	31,5 (4,6)	32,9 (5,3)*	29,8 (6,0)	29,2 (5,3)
Größe in cm	165,3 (6,5)	164,3 (7,0)	162,9 (4,1)	166,3 (7,0)	166,7 (7,5)	165,1 (6,1)
Gewicht vor der SS in kg	76,1 (24,2)	67,7 (18,4)	69,7 (16,5)	96,1 (33,2)*	84,2 (26,0)	69,5 (16,4)
BMI vor der SS in kg/m ²	27,7 (8,4)	25,0 (6,0)	26,4 (6,8)	34,6 (11,3)*	30,3 (9,4)	25,5 (6,1)
SSW bei Einschluss	30,7 (3,9)	28,1 (2,7)	31,5 (3,4)	30,0 (4,1)	33,0 (3,1)	30,8 (3,9)
SSW bei Entbindung	36,0 (3,7)	31,4 (3,5)*	35,3 (1,0)	36,6 (3,4)	36,4 (3,4)	36,5 (3,6)
Geburtsgewicht in g	2599 (923)	1570 (856)*	2288(282)	2942 (976)	2723 (894)	2653 (849)
APGAR nach 5 min						
Gruppe I (0-3)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (0,9)
Gruppe II (4-6)	6 (2,9)	2 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,2)	3 (2,7)
Gruppe III (7-10)	196 (93,8)	16 (88,9)	12 (100,0)	38 (97,4)	23 (95,8)	107 (96,4)
Unbekannt	5 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (4,3)
Raucherstatus						
Raucher	35 (16,7)	3 (16,7)	2 (16,7)	2 (5,1)	3 (12,5)	25 (21,6)
Früher geraucht	59 (28,2)	5 (27,8)	4 (33,3)	9 (23,1)	10 (41,7)	31 (26,7)
Nie geraucht	111 (53,1)	8 (44,4)	6 (50,0)	27 (69,2)	11 (45,8)	59 (50,9)
Unbekannt	4 (1,9)	2 (11,1)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (0,9)
Parität						
Nullipara	109 (52,2)	13 (72,2)	5 (41,7)	19 (48,7)	16 (66,7)	56 (48,3)
1	59 (28,2)	5 (27,8)	5 (41,7)	9 (23,1)	5 (20,8)	35 (30,2)
2	29 (13,9)	0 (0,0)	1 (8,3)	9 (23,1)	3 (12,5)	16 (13,8)
> 2	12 (5,7)	0 (0,0)	1 (8,3)	2 (5,1)	0 (0,0)	9 (7,8)
Rasse						
Kaukasisch	195 (93,3)	17 (94,4)	11 (91,7)	37 (94,9)	24 (100,0)	106 (91,4)
Afroamerikanisch	9 (4,3)	1 (5,6)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (6,0)
Asiatisch	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (0,9)
Andere	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	2 (1,7)
Anamnese						
Präeklampsie	25 (12,0)	4 (22,2)	1 (8,3)	6 (15,4)	3 (12,5)	11 (9,5)
Eklampsie	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)
HELLP	8 (3,8)	1 (5,6)	1 (8,3)	3 (7,7)	0 (0,0)	3 (2,6)
IUGR	10 (4,8)	2 (11,1)	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (4,2)	6 (5,2)

Fortsetzung Tabelle 4

Charakteristika	Alle Pat.	PE < 34+0 SSW	PE ≥ 34+0 SSW	Präexistenter Hypertonus	SIH	Kontrollen
PE in der Familienanamnese	11 (5,3)	0 (0,0)	1 (8,3)	3 (7,7)	3 (12,5)	4 (3,4)
Präexistente Erkrankungen						
Diabetes mellitus Typ I	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)
Diabetes mellitus Typ II	4 (1,9)	1 (5,6)	1 (8,3)	2 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bluthochdruck	46 (22,0)	4 (22,2)	3 (25,0)	39 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nierenerkrankungen	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (0,9)
Proteinurie	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (0,9)
Autoimmunerkrankungen	3 (1,4)	1 (5,6)	0 (0,0)	2 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thrombophilie	12 (5,7)	3 (16,7)	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (4,2)	7 (6,0)
RR bei Einschluss in mmHg						
Systolisch	123,1 (17,4)	133,9 (16,4)*	129,6 (18,5)*	134,5 (13,0)*	135,9 (18,4)*	114,1 (13,0)
Diastolisch	76,9 (12,2)	83,4 (10,8)*	78,4 (9,6)	85,5 (9,1)*	87,5 (11,9)*	68,9 (9,0)
Antihypertensiva bei Einschluss	39 (18,7)	4 (22,2)	3 (25,0)	21 (53,8)	10 (41,7)	1 (0,9)
Proteinurie bei Einschluss						
Negativ	114 (54,5)	7 (38,9)	7 (58,3)	20 (51,3)	15 (62,5)	65 (56,0)
Spur	38 (18,2)	0 (0,0)	1 (8,3)	14 (35,9)	6 (25,0)	17 (14,7)
+	36 (17,2)	6 (33,3)	1 (8,3)	5 (12,8)	3 (12,5)	21 (18,1)
++	13 (6,2)	3 (16,7)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (7,8)
+++	5 (2,4)	1 (5,6)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,6)
++++	1 (0,5)	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)

Angaben für Alter, Größe, Gewicht, BMI, SSW, Geburtsgewicht und Blutdruck in arithmetischem Mittelwert und Standardabweichung, alle anderen Daten in absoluter und relativer Häufigkeit. * = signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe ($p < 0,005$). Pat. = Patientinnen, PE = Präeklampsie, SIH = schwangerschafts-induzierter Hypertonus, n = Größe der Stichprobe, SS = Schwangerschaft, BMI = Body mass index, SSW = Schwangerschaftswoche (vollendete Schwangerschaftswochen), min = Minuten, HELLP = hemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count, IUGR = intrauterine growth restriction, RR = Blutdruck.

Insgesamt wurden 32 Patientinnen aufgrund eines neu aufgetretenen Hypertonus eingeschlossen, 33 aufgrund der Verschlechterung eines bestehenden Hypertonus. Bei 56 Patientinnen fanden wir eine neu aufgetretene Proteinurie, bei 4 eine Verschlechterung einer bestehenden Proteinurie. Insgesamt 165 Patientinnen wurden aufgrund von Präeklampsie-assoziierten Symptomen oder Befunden eingeschlossen (da Mehrfachnennungen möglich waren, entspricht dies nicht der Spaltensumme für Präeklampsie-assoziierte Symptome und Befunde in Tabelle 5). Die häufigsten Einschlusskriterien (geordnet nach relativer Häufigkeit) waren Kopfschmerzen, ein pathologischer Befund in der Dopplersonografie der Aa. uterinae mit oder ohne Notch, eine neu aufgetretene Proteinurie, die Verschlechterung eines bestehenden Hypertonus sowie ein neu aufgetretener Hypertonus.

Tabelle 5 zeigt die Einschlusskriterien für alle Patientinnen und der einzelnen Gruppen.

Tabelle 5: Einschlusskriterien

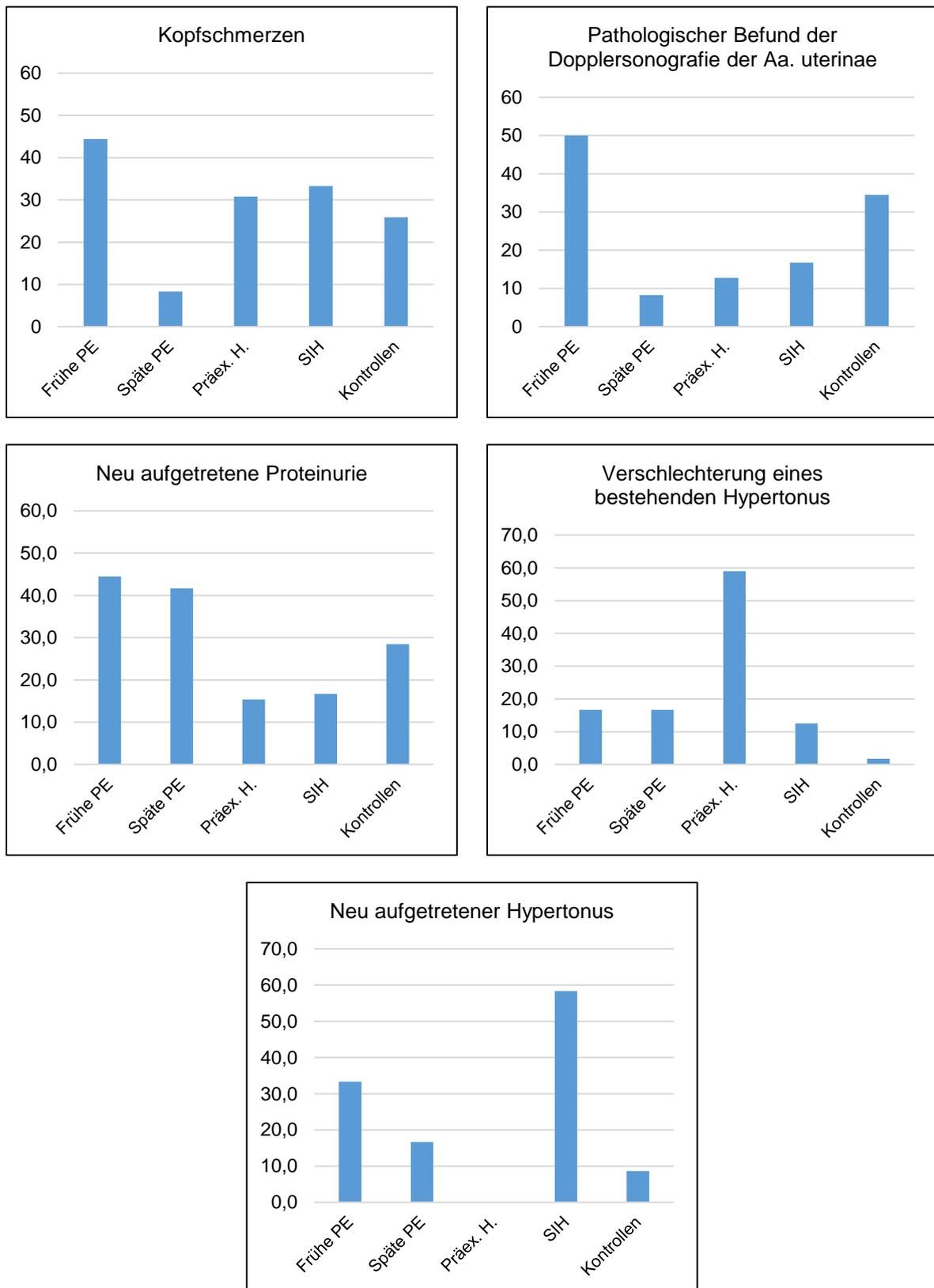
Einschlusskriterien	Alle Patientinnen	PE < 34+0 SSW	PE ≥ 34+0 SSW	Präexistenter Hypertonus	SIH	Kontrollen
n	209	18	12	39	24	116
Neu aufgetretener Hypertonus	32 (15,3)	6 (33,3)	2 (16,7)	0 (0,0)	14 (58,3)	10 (8,6)
Verschlechterung eines bestehenden Hypertonus	33 (15,8)	3 (16,7)	2 (16,7)	23 (59,0)	3 (12,5)	2 (1,7)
Neu aufgetretene Proteinurie	56 (26,8)	8 (44,4)	5 (41,7)	6 (15,4)	4 (16,7)	33 (28,4)
Verschlechterung einer bestehenden Proteinurie	4 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,4)
PE-assoziierte Symptome						
Oberbauchschmerzen	22 (10,5)	2 (11,1)	1 (8,3)	3 (7,7)	4 (16,7)	12 (10,3)
Kopfschmerzen	59 (28,2)	8 (44,4)	1 (8,3)	12 (30,8)	8 (33,3)	30 (25,9)
Ausgeprägte Ödeme	9 (4,3)	1 (5,6)	0 (0,0)	5 (12,8)	0 (0,0)	3 (2,6)
Sehstörungen	15 (7,2)	2 (11,1)	0 (0,0)	2 (5,1)	3 (12,5)	8 (6,9)
Stark geschwollene Hände, Füße, Gesicht	19 (9,1)	2 (11,1)	3 (25,0)	7 (17,9)	3 (12,5)	4 (3,4)
Plötzliche Gewichtszunahme	8 (3,8)	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (2,6)	4 (16,7)	2 (1,7)
PE-assoziierte Befunde						
Thrombozytopenie	22 (10,5)	2 (11,1)	2 (16,7)	3 (7,7)	3 (12,5)	12 (10,3)
Erhöhte Transaminasen	12 (5,7)	1 (5,6)	2 (16,7)	1 (2,6)	0 (0,0)	8 (6,9)
IUGR	24 (11,5)	5 (27,8)	0 (0,0)	3 (7,7)	2 (8,3)	14 (12,1)
Path. Doppler der Aa. uterinae mit/ohne Notch	59 (28,2)	9 (50,0)	1 (8,3)	5 (12,8)	4 (16,7)	40 (34,5)

Angaben in absoluter und relativer Häufigkeit. Mehrfachnennungen möglich. PE = Präeklampsie, SSW = Schwangerschaftswoche, SIH = schwangerschaftsinduzierter Hypertonus, n = Größe der Stichprobe, IUGR = intrauterine growth restriction, Path. = pathologisch, Doppler = Dopplersonografie, Aa. = Arteriae.

Kopfschmerzen waren mit 44,4% am häufigsten in der Gruppe der frühen Präeklampsie zu finden. Ebenso ein pathologischer Befund der Dopplersonografie (50,0%) und die neu aufgetretene Proteinurie (44,4%). Die Verschlechterung des bestehenden Hypertonus fand sich am häufigsten in der Gruppe des präexistenten Hypertonus (59,0%), der neu aufgetretene Hypertonus in der Gruppe SIH (58,3%).

Abbildung 1 zeigt die Verteilung der häufigsten Einschlusskriterien über die unterschiedlichen Gruppen. Keiner der Unterschiede war jedoch statistisch signifikant.

Abbildung 1: Vergleich der häufigsten Einschlusskriterien zwischen den Studiengruppen.



Angaben in Prozent. PE = Präeklampsie, Präex. H. = Präexistenter Hypertonus, SIH = schwangerschaftsinduzierter Hypertonus, Aa. = Arteriae

3.2 Vorhersage einer Präeklampsie mit Hilfe der Basischarakteristika

Aufgrund fehlender Werte konnten 197 Patientinnen ausgewertet werden, davon insgesamt 28 mit einer Präeklampsie. Betrachtet wurden folgende Basischarakteristika: die positive Eigen- oder Familienanamnese für eine Präeklampsie, BMI vor der Schwangerschaft sowie Erstparität und das Alter der Patientin. Hier ergab sich bereits ohne Variablenselektion kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,5915$). Dies konnte durch die anschließende Variablenselektion bestätigt werden.

Wurden nur die frühen Präeklampsien betrachtet (16 Fälle), zeigten zunächst die positive Eigenanamnese ($p = 0,0350$) und die Nulliparität ($p = 0,0477$) einen signifikanten Einfluss für das spätere Auftreten einer frühen Präeklampsie. Durch die geringe Fallzahl musste jedoch eine zusätzliche Variablenselektion durchgeführt werden, bei der keine Variable zur Vorhersage übrig blieb ($p = 0,3697$ für die positive Eigenanamnese und $p = 0,3004$ für die Nulliparität).

Für die späten Präeklampsien (12 Fälle) ergab sich ebenfalls bereits ohne Variablenselektion kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,7483$). Dies konnte auch durch die Variablenselektion bestätigt werden.

3.3 Vorhersage einer Präeklampsie mit Hilfe der Schwangerschaftswoche und der Differenz des Biomarker-Quotienten sFlt-1/PIGF zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung

In dieser Untersuchung konnten insgesamt 136 Patientinnen ausgewertet werden, von denen 19 eine Präeklampsie entwickelten. Der p-Wert dieses Modells betrug 0,0035, der Nagelkerke-R² 0,172. Dieser Wert deutet darauf hin, dass die Vorhersagevariablen das Modell nicht gut erklären. Tabelle 6 zeigt die statistischen Kennwerte zum Einfluss der Differenz des Biomarkers und der Schwangerschaftswoche auf die Entwicklung einer Präeklampsie.

Tabelle 6: Statistische Kenngrößen des Einflusses der Schwangerschaftswoche und der Differenz des Biomarker-Quotienten sFlt-1/PIGF sowie deren gemeinsamer Einfluss. Frühe und späte Präeklampsie.

Variablen	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Wald-Statistik	p-Wert
Differenz	8,3375	4,4806	1,86	0,0628
SSW	-0,1797	0,0739	-2,43	0,0150
Interaktion	-0,2549	0,1454	-1,75	0,0796

Differenz = Differenz von sFlt-1/PIGF zwischen Untersuchung 2 und Untersuchung 1, SSW = Schwangerschaftswoche, Interaktion = gemeinsamer Einfluss der Differenz und der SSW. KI = Konfidenzintervall.

Es zeigte sich, dass die Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt des Einschlusses einen signifikanten Einfluss für das spätere Auftreten einer Präeklampsie hat, wobei eine frühere Schwangerschaftswoche (dementsprechend das frühere Auftreten von Symptomen) das Risiko an einer Präeklampsie zu erkranken erhöht. Dieses Ergebnis blieb auch nach der Variablenselektion bestehen (AUC = 75,7 %) und wird durch die interne Validierung bestätigt (AUC = 73,8 %). Ein Einfluss des Biomarkers konnte nicht nachgewiesen werden.

Betrachtet man nur das Auftreten einer frühen Präeklampsie ergeben sich die in Tabelle 7 dargestellten statistischen Kenngrößen.

Tabelle 7: Statistische Kenngrößen des Einflusses der Schwangerschaftswoche und der Differenz des Biomarker-Quotienten sFlt-1/PIGF sowie deren gemeinsamer Einfluss. Nur frühe Präeklampsie.

Variablen	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Wald-Statistik	p-Wert
Differenz	9,7162	5,6548	1,72	0,0858
SSW	-0,2426	0,0982	-2,47	0,0135
Interaktion	-0,2930	0,1902	-1,54	0,1234

Differenz = Differenz von sFlt-1/PIGF zwischen Untersuchung 2 und Untersuchung 1, SSW = Schwangerschaftswoche, Interaktion = gemeinsamer Einfluss der Differenz und der SSW. KI = Konfidenzintervall.

Es zeigte auch hier sich, dass die Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt des Einschlusses einen signifikanten Einfluss für das spätere Auftreten einer Präeklampsie hat, wobei eine frühere Schwangerschaftswoche (dementsprechend das frühere Auftreten von Symptomen) das Risiko an einer Präeklampsie zu erkranken erhöht. Dieses Ergebnis blieb auch nach der Variablenselektion bestehen (AUC = 81,9 %) und wird durch die interne Validierung bestätigt (AUC = 81,0 %). Ein Einfluss des Biomarkers konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Betrachtet man nur das Auftreten einer späten Präeklampsie ergeben sich die in Tabelle 8 dargestellten statistischen Kenngrößen.

Tabelle 8: Statistische Kenngrößen des Einflusses der Schwangerschaftswoche und der Differenz des Biomarker-Quotienten sFlt-1/PIGF sowie deren gemeinsamer Einfluss. Nur späte Präeklampsie.

Variablen	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Wald-Statistik	p-Wert
Differenz	0,5997	7,1926	0,08	0,9336
SSW	-0,0498	0,1069	-0,47	0,6411
Interaktion	-0,0274	0,2238	-0,12	0,9026

Differenz = Differenz von sFlt-1/PIGF zwischen Untersuchung 2 und Untersuchung 1, SSW = Schwangerschaftswoche, Interaktion = gemeinsamer Einfluss der Differenz und der SSW. KI = Konfidenzintervall.

Hier sind weder der Einfluss der Biomarker, noch der der Schwangerschaftswoche signifikant.

3.4 Vorhersage einer Präeklampsie mit Hilfe der absoluten Höhe des sFlt-1/PIGF-Quotienten

3.4.1 Innerhalb von einer Woche nach Erstvorstellung

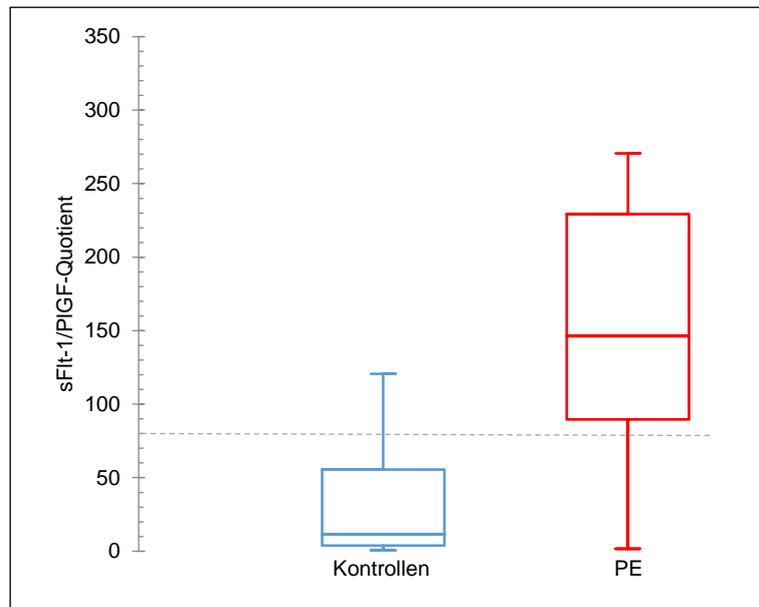
Aufgrund der niedrigen Fallzahlen erfolgte in dieser Untersuchung keine Unterscheidung in eine frühe und eine späte Präeklampsie. Es entwickelten 14 Patientinnen eine Präeklampsie innerhalb einer Woche nach Erstvorstellung, davon konnten aufgrund fehlender Daten insgesamt 10 Patientinnen ausgewertet werden. Als Kontrollgruppe gelten alle Patientinnen, die in diesem Zeitraum keine Präeklampsie entwickelten (Anzahl: 195, ausgewertet 189). Der Mittelwert und die Standardabweichung des sFlt-1/PIGF-Quotienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung der Kontrollgruppe betragen $57,9 \pm 157,1$, in der Gruppe der Präeklampsien $282,1 \pm 476,1$. Dieser Unterschied ist mit $p = 0,001$ statistisch signifikant. Der Median betrug 11,5 bzw. 146,4.

Abbildung 2 gibt einen Überblick über die ermittelten Werte in Box-Whisker-Plots. Aufgrund von extremen Ausreißern ist die Darstellung der Whisker auf das maximal 1,5fache des Interquartilsabstandes begrenzt. Der Mittelwert weicht durch die Ausreißer stark vom Median ab und ist in der Grafik nicht gesondert markiert. Das Maximum des sFlt-1/PIGF-Quotienten unter den Kontrollen betrug 1831,1 und das Minimum 0,58, unter den Patientinnen mit Präeklampsie 1615,4 und 1,7.

In der in Abbildung 3 dargestellten ROC-Kurve ergibt sich eine AUC von 0,81 mit einem 95 % - Konfidenzintervall von 0,64 – 0,98.

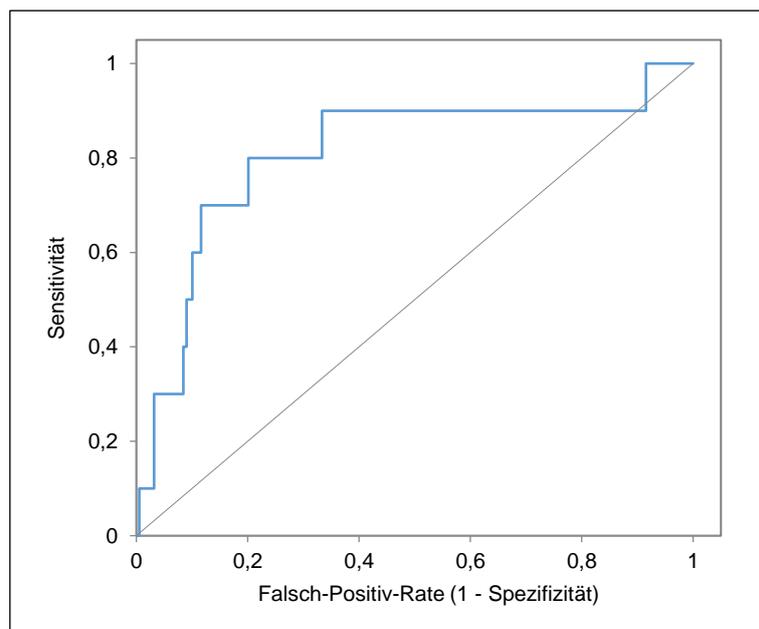
Der ermittelte Trennwert mit dem höchsten Youden-Index betrug 80,3, mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von ebenfalls 80 % sowie einem positiv prädiktiven Wert (engl. positive predictive value, PPV) von 17 % und einem negativ prädiktiven Wert (engl. negative predictive value, NPV) von 99 %.

Abbildung 2: Box-Whisker-Plot. sFlt-1/PIGF-Quotient zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei Kontrollen versus Patientinnen mit einer Präeklampsie innerhalb einer Woche.



Darstellung ohne Ausreißer. Boxen = Interquartilsabstand (engl. interquartile range, IQR), Mittellinie = Median, Whisker = maximal 1,5faches das IQR, - - - = Trennwert (80,3). sFlt-1 = soluble fms-like tyrosine kinase-1, PIGF = placental growth factor, PE = Präeklampsie

Abbildung 3: ROC-Kurve. sFlt-1/PIGF-Quotient zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei Kontrollen versus Patientinnen mit einer Präeklampsie innerhalb einer Woche.



AUC = 81 %. x-Achse = 1 - Spezifität (Falsch-Positiv-Rate), y-Achse = Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate)

3.4.2 Innerhalb von zwei Wochen nach Erstvorstellung

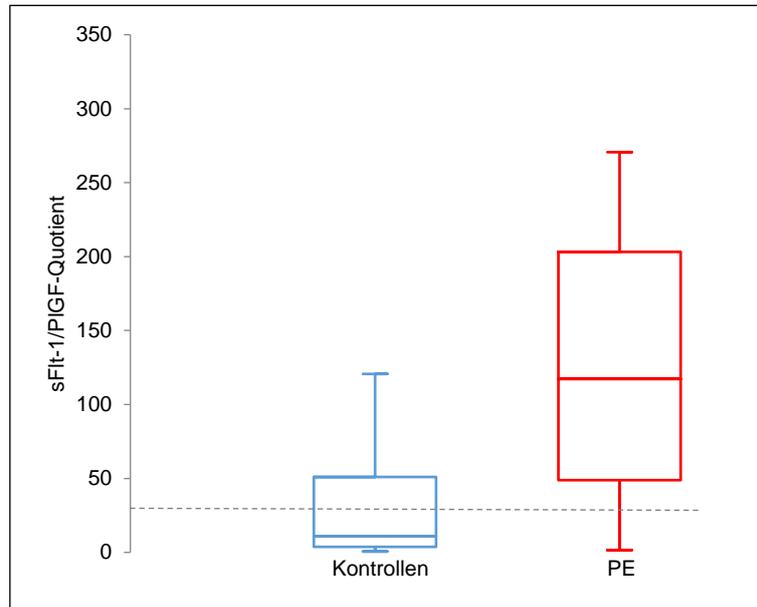
Aufgrund der niedrigen Fallzahlen erfolgte auch in dieser Untersuchung keine Unterscheidung in eine frühe und eine späte Präeklampsie. Es entwickelten 19 Patientinnen eine Präeklampsie innerhalb von zwei Wochen nach Erstvorstellung, davon konnten aufgrund fehlender Daten insgesamt 15 Patientinnen ausgewertet werden. Als Kontrollgruppe gelten alle Patientinnen, die in diesem Zeitraum keine Präeklampsie entwickelten (Anzahl: 190, ausgewertet 184). Die Patientinnen aus der ersten Auswertung (PE innerhalb von einer Woche nach Erstvorstellung) sind auch in dieser Auswertung vertreten. Der Mittelwert und die Standardabweichung des sFlt-1/PIGF-Quotienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung der Kontrollgruppe betragen $55,0 \pm 153,6$, in der Gruppe der Präeklampsien $243,2 \pm 409,7$. Dieser Unterschied ist mit $p = 0,001$ statistisch signifikant. Der Median betrug 10,8 bzw. 117,2.

Abbildung 4 gibt einen Überblick über die ermittelten Werte in Box-Whisker-Plots. Aufgrund von extremen Ausreißern ist die Darstellung der Whisker auf das maximal 1,5fache des Interquartilsabstandes begrenzt. Der Mittelwert weicht durch die Ausreißer stark vom Median ab und ist in der Grafik nicht gesondert markiert. Das Maximum des sFlt-1/PIGF-Quotienten unter den Kontrollen betrug 1831,1 und das Minimum 0,58, unter den Patientinnen mit Präeklampsie 1615,4 und 1,5.

In der in Abbildung 5 dargestellten ROC-Kurve ergibt sich eine AUC von 0,77 mit einem 95 % - Konfidenzintervall von 0,61 – 0,92.

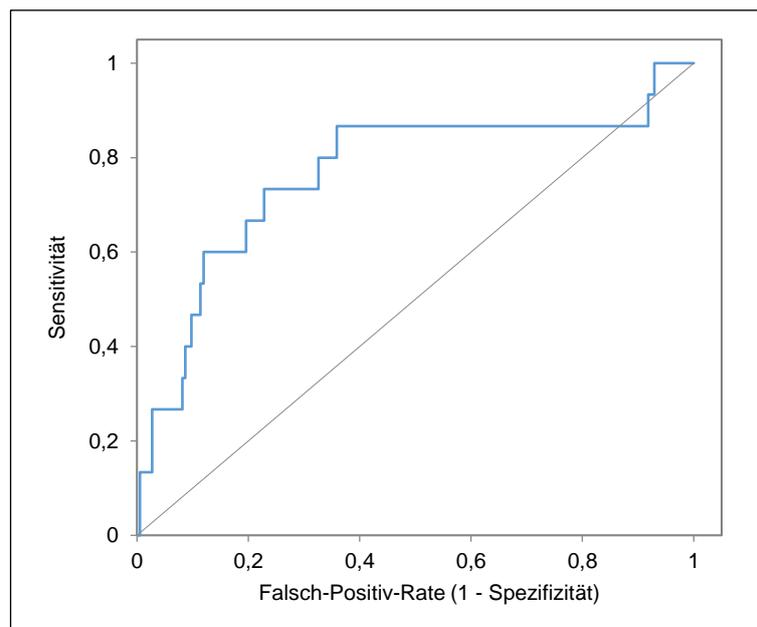
Der Trennwert mit dem höchsten Youden-Index betrug 30,4, mit einer Sensitivität von 87 % und einer Spezifität von 64 % sowie einem PPV von 17 % und einem NPV von 98 %.

Abbildung 4: Box-Whisker-Plot. sFlt-1/PIGF-Quotient zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei Kontrollen versus Patientinnen mit einer Präeklampsie innerhalb von zwei Wochen.



Darstellung ohne Ausreißer. Boxen = Interquartilsabstand (engl. interquartile range, IQR), Mittellinie = Median, Whiskers = maximal 1,5faches das IQR, - - - = Trennwert (30,4). sFlt-1 = soluble fms-like tyrosine kinase-1, PIGF = placental growth factor, PE = Präeklampsie

Abbildung 5: ROC-Kurve. sFlt-1/PIGF-Quotient zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei Kontrollen versus Patientinnen mit einer Präeklampsie innerhalb von zwei Wochen.



AUC = 77 %. x-Achse = 1 - Spezifität (Falsch-Positiv-Rate), y-Achse = Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate)

3.4.3 Innerhalb von drei Wochen nach Erstvorstellung

Drei Wochen nach Erstvorstellung gab es keine neuen Patientinnen, die eine Präeklampsie entwickelt hatten, so dass dieser Abschnitt nicht untersucht werden konnte.

3.4.4 Innerhalb von vier Wochen nach Erstvorstellung

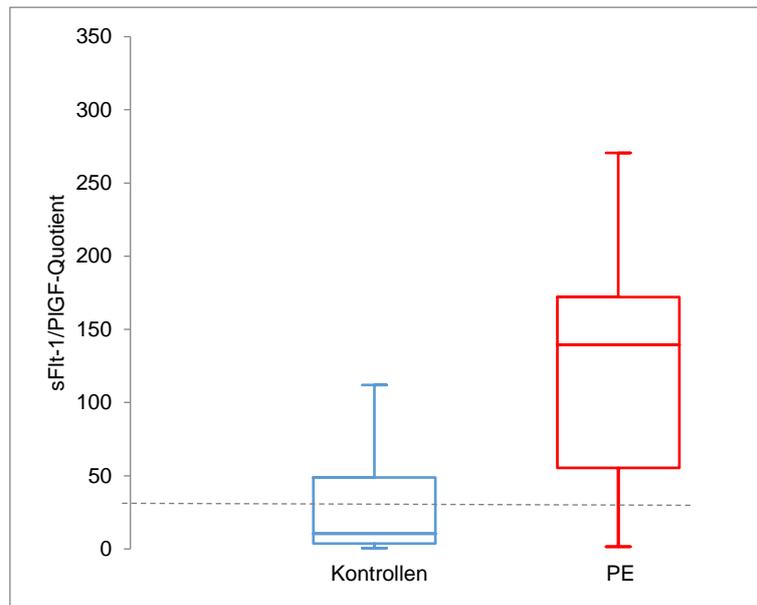
Aufgrund der niedrigen Fallzahlen erfolgte auch in dieser Untersuchung keine Unterscheidung in eine frühe und eine späte Präeklampsie. Es entwickelten 24 Patientinnen eine Präeklampsie innerhalb von vier Wochen nach Erstvorstellung, davon konnten aufgrund fehlender Daten insgesamt 20 Patientinnen ausgewertet werden. Als Kontrollgruppe gelten alle Patientinnen, die in diesem Zeitraum keine Präeklampsie entwickelten (Anzahl: 185, ausgewertet 179). Die Patientinnen aus der ersten (PE innerhalb von einer Woche nach Erstvorstellung) und der zweiten Auswertung (PE innerhalb von zwei Wochen nach Erstvorstellung) sind auch in dieser Auswertung vertreten. Der Mittelwert und die Standardabweichung des sFlt-1/PIGF-Quotienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung der Kontrollgruppe betragen $52,6 \pm 154,7$, in der Gruppe der Präeklampsien $217,1 \pm 356,3$. Dieser Unterschied ist mit $p < 0,0001$ statistisch signifikant. Der Median betrug 10,3 bzw. 139,4.

Abbildung 6 gibt einen Überblick über die ermittelten Werte in Box-Whisker-Plots. Aufgrund von extremen Ausreißern ist die Darstellung der Whisker auf das maximal 1,5fache des Interquartilsabstandes begrenzt. Der Mittelwert weicht durch die Ausreißer stark vom Median ab und ist in der Grafik nicht gesondert markiert. Das Maximum des sFlt-1/PIGF-Quotienten unter den Kontrollen betrug 1831,1 und das Minimum 0,58, unter den Patientinnen mit Präeklampsie 1615,4 und 1,5.

In der in Abbildung 7 dargestellten ROC-Kurve ergibt sich eine AUC von 0,80 mit einem 95 % - Konfidenzintervall von 0,68 – 0,92.

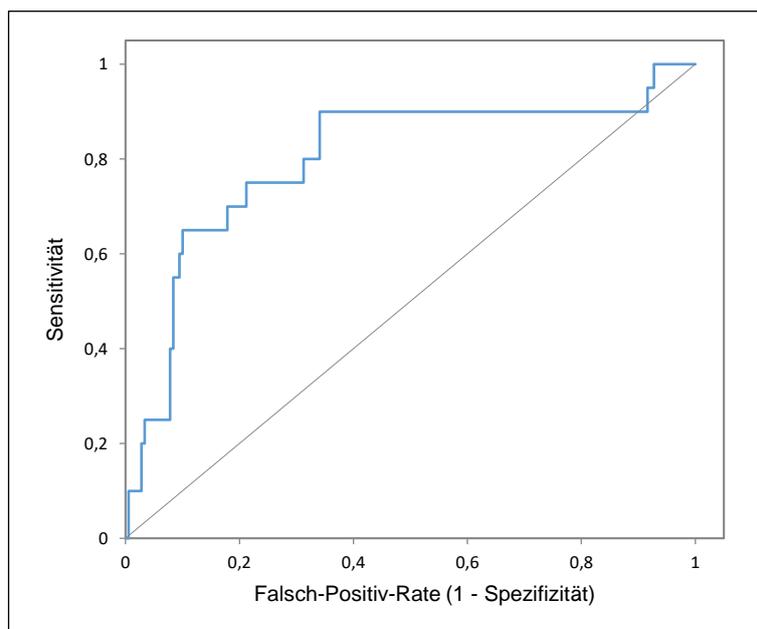
Der Trennwert mit dem höchsten Youden-Index betrug in dieser Auswertung ebenfalls 30,4 (identisch mit dem Trennwert für eine PE innerhalb von zwei Wochen nach Erstvorstellung), mit einer Sensitivität von 90 % und einer Spezifität von 66 % sowie einem PPV von 23 % und einem NPV von 98 %.

Abbildung 6: Box-Whisker-Plot. sFlt-1/PIGF-Quotient zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei Kontrollen versus Patientinnen mit einer Präeklampsie innerhalb von vier Wochen.



Darstellung ohne Ausreißer. Boxen = Interquartilsabstand (engl. interquartile range, IQR), Mittellinie = Median, Whiskers = maximal 1,5faches das IQR, - - - = Trennwert (30,4). sFlt-1 = soluble fms-like tyrosine kinase-1, PIGF = placental growth factor, PE = Präeklampsie

Abbildung 7: ROC-Kurve. sFlt-1/PIGF-Quotient zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei Kontrollen versus Patientinnen mit einer Präeklampsie innerhalb von vier Wochen.



AUC = 80 %. x-Achse = 1 - Spezifität (Falsch-Positiv-Rate), y-Achse = Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate)

3.5 Vorhersage einer Präeklampsie mit Hilfe der Differenz aus zwei Messungen des sFlt-1/PIGF-Quotienten

3.5.1 Differenz zwischen Erstvorstellung und zweiter Messung, Auftreten der Präeklampsie innerhalb von drei Wochen nach zweiter Messung

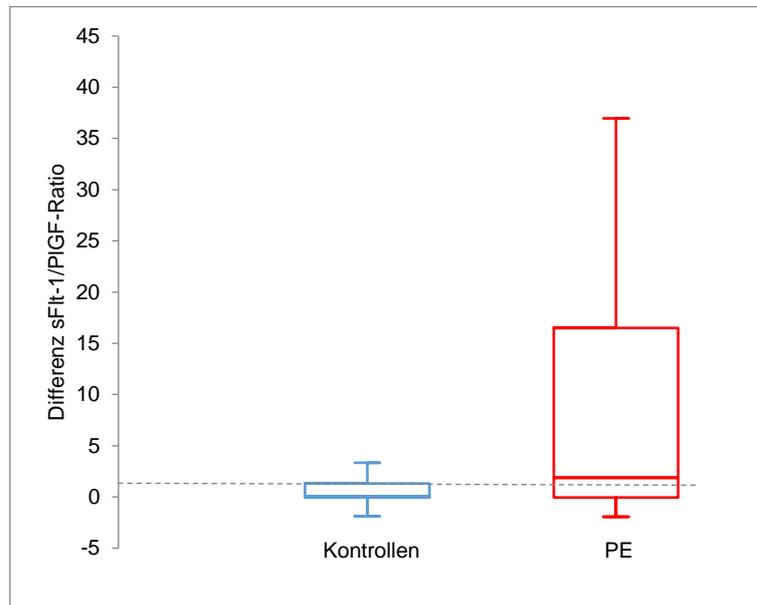
Aufgrund der niedrigen Fallzahlen erfolgte auch in dieser Untersuchung keine Unterscheidung in eine frühe und eine späte Präeklampsie. Es entwickelten 8 Patientinnen eine Präeklampsie innerhalb von drei Wochen nach der zweiten Messung (entspricht der Entwicklung einer Präeklampsie innerhalb von vier Wochen nach Erstvorstellung), davon konnten alle Patientinnen ausgewertet werden. Als Kontrollgruppe gelten alle Patientinnen, die in diesem Zeitraum keine Präeklampsie entwickelten (Anzahl: 134, ausgewertet 131). Alle folgenden Werte beziehen sich auf die theoretische Differenz zwischen zwei Tagen. Der Mittelwert und die Standardabweichung der Differenz des sFlt-1/PIGF-Quotienten zwischen der Erstvorstellung und der zweiten Messung der Kontrollgruppe betragen $1,4 \pm 5,1$ pro Tag, in der Gruppe der Präeklampsien $26,3 \pm 56,5$. Der Unterschied ist mit $p = 0,139$ jedoch nicht statistisch signifikant. Der Median betrug 0,1 bzw. 1,9.

Abbildung 8 gibt einen Überblick über die ermittelten Werte in Box-Whisker-Plots. Aufgrund von extremen Ausreißern ist die Darstellung der Whisker auf das maximal 1,5fache des Interquartilsabstandes begrenzt. Der Mittelwert weicht durch die Ausreißer stark vom Median ab und ist in der Grafik nicht gesondert markiert. Das Maximum der Differenz des sFlt-1/PIGF-Quotienten unter den Kontrollen betrug 32,9 und das Minimum -15,7, unter den Patientinnen mit Präeklampsie 162,6 und -1,9.

In der in Abbildung 9 dargestellten ROC-Kurve ergibt sich eine AUC von 0,66 mit einem 95 % - Konfidenzintervall von 0,39 – 0,93.

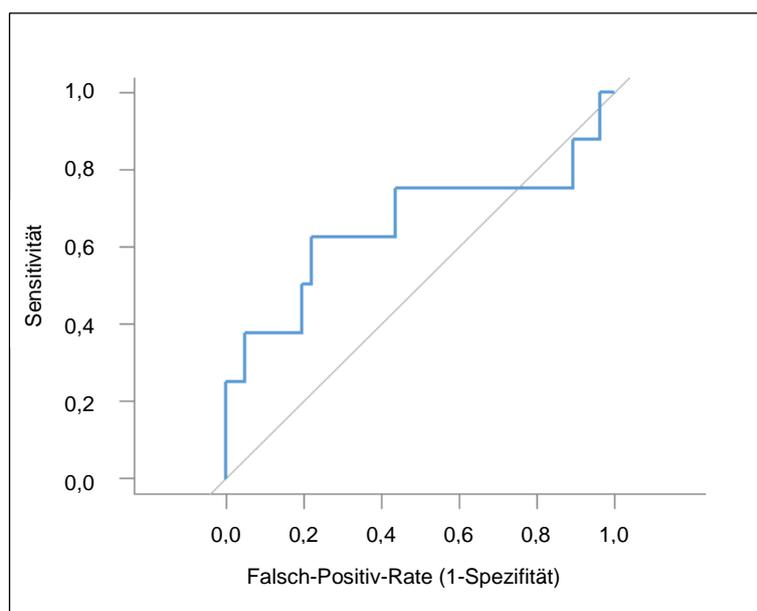
Der Trennwert mit dem höchsten Youden-Index betrug in dieser Auswertung 1,67, mit einer Sensitivität von 62 % und einer Spezifität von 78 % sowie einem PPV von 15 % und einem NPV von 97 %.

Abbildung 8: Box-Whisker-Plot. Differenz des sFlt-1/PIGF-Quotienten zwischen Erstvorstellung und zweiter Messung (bezogen auf die Änderung pro Tag) bei Kontrollen versus Patientinnen mit einer Präeklampsie innerhalb von drei Wochen.



Darstellung ohne Ausreißer. Boxen = Interquartilsabstand (engl. interquartile range, IQR), Mittellinie = Median, Whiskers = maximal 1,5faches das IQR, - - - = Trennwert (1,4). sFlt-1 = soluble fms-like tyrosine kinase-1, PIGF = placental growth factor, PE = Präeklampsie

Abbildung 9: ROC-Kurve. Differenz des sFlt-1/PIGF-Quotienten zwischen Erstvorstellung und zweiter Messung (bezogen auf die Änderung pro Tag) bei Kontrollen versus Patientinnen mit einer Präeklampsie innerhalb von drei Wochen.



AUC = 66 %. x-Achse = 1 - Spezifität (Falsch-Positiv-Rate), y-Achse = Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate)

3.5.2 Differenz zwischen Erstvorstellung und weiteren Messungen

Für die folgenden Konstellationen gab es innerhalb unseres Studienkollektivs nur sehr wenig Patientinnen, so dass diese nicht untersucht werden konnten.

- a. Differenz zwischen Erstvorstellung (U 1) und zweiter Messung (U 2), Auftreten der PE innerhalb einer Woche nach zweiter Messung (n = 4)
- b. Differenz zwischen Erstvorstellung (U 1) und dritter Messung (U 3), Auftreten der PE innerhalb einer Woche nach dritter Messung (n = 1)
- c. Differenz zwischen Erstvorstellung (U 1) und vierter Messung (U 4), Auftreten der PE innerhalb einer Woche nach vierter Messung (n = 4)
- d. Differenz zwischen Erstvorstellung (U 1) und zweiter Messung (U 2), Auftreten der PE innerhalb von zwei Wochen nach zweiter Messung (n = 5)
- e. Differenz zwischen Erstvorstellung (U 1) und dritter Messung (U 3), Auftreten der PE innerhalb von zwei Wochen nach dritter Messung (n = 5)

3.6 Patientinnen ohne Präeklampsie im Verlauf und einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $\geq 80,3$ zur Erstvorstellung

Aufgrund der insgesamt niedrigen Fallzahlen wurde zusätzlich eine Einzelfallbetrachtung für Patientinnen ohne Präeklampsie und einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $\geq 80,3$ zur Erstvorstellung durchgeführt. Dieser Trennwert ergab sich aus der unter 3.4.1 dargestellten Untersuchung zur Entwicklung einer Präeklampsie innerhalb einer Woche nach Erstvorstellung.

Von allen Patientinnen, die keine Präeklampsie entwickelten (n = 179, davon 172 ausgewertet) hatten 31 einen sFlt-1/PIGF-Quotienten $\geq 80,3$ zur Erstvorstellung. Um eine Einschätzung dieser Beobachtung für den klinischen Alltag zu geben, sind in Tabelle 9 die Einschlusskriterien, die Schwangerschaftswoche zur Erstuntersuchung, der sFlt-1/PIGF-Quotient zur Erstuntersuchung, spätere Symptome, Komplikationen und Diagnosen sowie die Schwangerschaftswoche zur Geburt aufgeführt. Von den 31 Patientinnen hatten 18 (58,1 %) ein Kind mit IUGR sowie 20 (64,5 %) einen pathologischen Befund der Dopplersonografie der Aa. uterinae.

Die Zeit von der Erstvorstellung bis zur Entbindung betrug bei Patientinnen mit Präeklampsie und einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $< 80,3$ im Median 36 Tage. Im Vergleich betrug dieser bei Patientinnen ohne Präeklampsie und einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $\geq 80,3$ 10 Tage. Dieser Unterschied ist mit $p < 0,0001$ statistisch signifikant. Das Maximum der Zeit bis zur Entbindung betrug unter den Patientinnen ohne Präeklampsie und einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $< 80,3$ 117 Tage und das Minimum 1 Tag, unter den Patientinnen ohne Präeklampsie und einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $\geq 80,3$ 91 Tage und 0 Tage.

Abbildung 10 gibt einen Überblick über die ermittelten Werte in Box-Whisker-Plots. Aufgrund von großen Ausreißern ist die Darstellung der Whisker auf das maximal 1,5fache des Interquartilsabstand begrenzt.

Tabelle 9: Patientinnen ohne Präeklampsie im Verlauf der Studie und einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $\geq 80,3$ zur Erstvorstellung.

ID	Einschlusskriterien	SSW U 1	Ratio U 1	Spätere Symptome, Komplikationen, weitere Diagnosen	SSW Geburt
11	Neu aufg. Hypertonus, Kopfschmerzen, plötz. Gewichtszunahme	35 + 2	211,9	Ödeme, Schwindel, Sectio bei V.a. PE	35 + 5
15	Plötz. Gewichtszunahme, Ödeme	35 + 4	106,2	Hypertonus (ab U 3), Einleitung bei V.a. PE	38 + 2
23	Neu aufg. Proteinurie, Ödeme	28 + 4	84,5	Oligurie, starke Oberbauchschmerzen, Kopfschmerzen, Sectio bei V.a. PE	28 + 5
26	Verschl. best. Hypertonus, Kopfschmerzen, Thrombozytopenie, path. Doppler	29 + 2	101,2	Oberbauchschmerzen, fallende Thrombozyten, Sectio bei V.a. PE	31 + 1
39	Path. Doppler, IUGR	29 + 6	199,4	Sectio bei IUGR	30 + 6
49	Path. Doppler, IUGR	24 + 4	161,4	TVT, Sectio bei IUGR	28 + 5
51	Neu aufg. Hypertonus, path. Doppler, IUGR	32 + 1	120,6	Sectio bei IUGR / V.a. PE	32 + 3
54	Path. Doppler, IUGR	26 + 4	273,6	Sectio bei IUGR	26 + 6
55	Verschl. best. Hypertonus, Oberbauchschmerzen, Ödeme	36 + 0	109,0	Spontangeburt nach BS	38 + 2

Fortsetzung Tabelle 9

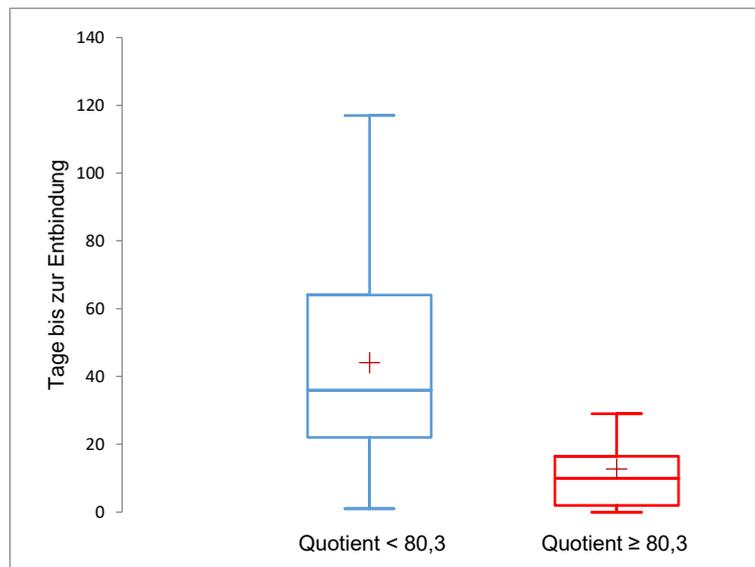
ID	Einschlusskriterien	SSW U 1	Ratio U 1	Spätere Symptome, Komplikationen, weitere Diagnosen	SSW Geburt
56	Path. Doppler, IUGR	33 + 1	116,5	Erhöhte Transaminasen, Sectio bei IUGR / V.a. PE	33 + 3
65	Verschl. best. Hypertonus, path. Doppler, IUGR	27 + 3	86,2	Sectio bei IUGR / V.a. PE	27 + 5
66	Verschl. best. Hypertonus	31 + 5	84,7	Kopfschmerzen, Sectio bei V.a. PE	34 + 4
67	Neu aufg. Hypertonus, Kopfschmerzen	28 + 6	112,0	Oberbauchschmerzen, sekundäre Sectio bei Terminüberschreitung	41 + 6
68	Neu aufg. Hypertonus, Oberbauchschmerzen, Augenflimmern, Thrombozytopenie, path. Doppler, IUGR	35 + 1	199,1	Kopfschmerzen, Sectio bei IUGR / V.a. PE	36 + 0
73	Neu aufg. Proteinurie, Kopfschmerzen, erhöhte Transaminasen, path. Doppler	28 + 6	396,1	Oberbauchschmerzen, Ödeme, Sectio bei V.a. HELLP	31 + 0
79	Neu aufg. Proteinurie	36 + 3	100,2	Path. Doppler, IUGR, Spontangeburt	38 + 4
87	Neu aufg. Hypertonus, Kopfschmerzen, Thrombozytopenie	34 + 5	106,8	Ödeme, Kopfschmerzen, fallende Thrombozyten, Sectio bei bekanntem Vitium cordis / V.a. PE	35 + 2
98	Neu aufg. Proteinurie, IUGR	34 + 1	158,1	Spontangeburt nach Einleitung bei vorz. BS	37 + 0
113	Path. Doppler, IUGR	26 + 3	189,2	Sectio bei IUGR	27 + 0
118	Neu aufg. Hypertonus, Thrombozytopenie	35 + 4	95,2	Ödeme, fallende Thrombozyten, Sectio bei V.a. PE	37 + 0
122	Path. Doppler, IUGR	30 + 5	418,4	Proteinurie, Sectio bei IUGR	31 + 0
132	Path. Doppler, IUGR	24 + 2	1831,1	Sectio bei IUGR	24 + 2
139	Verschl. best. Hypertonus, path. Doppler, IUGR	29 + 4	91,9	Sectio bei IUGR / V.a. PE	33 + 0
140	Neu aufg. Hypertonus, Oberbauchschmerzen	34 + 0	177,9	Kopfschmerzen, Augenflimmern, Sectio bei V.a. PE	34 + 1

Fortsetzung Tabelle 9

ID	Einschlusskriterien	SSW U 1	Ratio U 1	Spätere Symptome, Komplikationen, weitere Diagnosen	SSW Geburt
147	Verschl. best. Hypertonus, path. Doppler, IUGR	24 + 4	603,2	Sectio bei IUGR	26 + 1
167	Neu aufg. Hypertonus	33 + 6	86,3	Oberbauchschmerzen, path. Doppler, Re-Sectio bei V.a. PE	37 + 2
193	Path. Doppler, IUGR	34 + 3	149,0	Sectio bei IUGR	34 + 3
201	Neu aufg. Proteinurie, path. Doppler, IUGR	26 + 2	82,1	Sectio bei vorzeitiger Plazentalösung und IUGR	27 + 3
208	Path. Doppler, IUGR	27 + 4	216,3	Hypertonus, Sectio bei IUGR und V.a. PE	30 + 0
210	Neu aufg. Proteinurie	34 + 2	88,7	Thrombozytopenie, Transaminasenanstieg, Oberbauchschmerzen, Hypertonus, Sectio bei V.a. HELLP	36 + 1
226	Neu aufg. Proteinurie, path. Doppler, IUGR	28 + 2	248,3	Hypertonus, Sectio bei IUGR und V.a. PE	30 + 1

SSW = Schwangerschaftswoche, Ratio = sFlt-1/PIGF-Quotient, U 1 = Erstuntersuchung,
aufg. = aufgetretene, V.a. = Verdacht auf, PE = Präeklampsie, plötz. = plötzliche, U 3 =
Untersuchung 3, Verschl. = Verschlechterung, best. = bestehender, path. = pathologischer,
Doppler = Dopplersonografie, IUGR = intrauterine Wachstumsrestriktion, TVT = tiefe Venenthrombose,
BS = Blasensprung, HELLP = hemolysis, elevated liver enzyme levels, vorz. = vorzeitiger

Abbildung 10: Box-Whisker-Plot. Tage von Erstvorstellung bis zur Entbindung bei Patientinnen ohne Präeklampsie und einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $< 80,3$ zur Erstvorstellung versus Patientinnen ohne Präeklampsie mit einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $\geq 80,3$ zur Erstvorstellung.



Darstellung ohne Ausreißer. Boxen = Interquartilsabstand (engl. interquartile range, IQR), Mittellinie = Median, Whiskers = maximal 1,5faches das IQR, + = Mittelwert. Quotient = sFlt-1/PIGF-Quotient, sFlt-1 = soluble fms-like tyrosine kinase-1, PIGF = placental growth factor.

3.7 Patientinnen mit Präeklampsie im Verlauf und einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $< 30,4$ zur Erstvorstellung

Aufgrund der insgesamt niedrigen Fallzahlen wurde weiterhin eine Einzelfallbetrachtung für Patientinnen mit Präeklampsie und einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $< 30,4$ zur Erstvorstellung durchgeführt. Dieser Trennwert ergab sich aus der unter 3.4.3 dargestellten Untersuchung zur Entwicklung einer Präeklampsie innerhalb von vier Wochen nach Erstvorstellung.

Von allen Patientinnen, die eine Präeklampsie entwickelten ($n = 30$, davon 26 ausgewertet) hatten 5 (19 %) einen sFlt-1/PIGF-Quotienten $< 30,4$ zur Erstvorstellung. Um eine Einschätzung dieser Beobachtung für den klinischen Alltag zu geben, sind in Tabelle 10 die Einschlusskriterien, die Schwangerschaftswoche zur Erstuntersuchung, der sFlt-1/PIGF-Quotient zur Erstuntersuchung, die Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Präeklampsie-Diagnose, spätere Komplikationen und Diagnosen sowie die Schwangerschaftswoche zur Geburt aufgeführt.

Die Patientinnen unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Präeklampsie-Diagnose ($31,6 \pm 3,4$ bei Patientinnen mit einem Quotienten $\geq 30,4$ bzw. $32,8 \pm 3,0$ bei Patientinnen mit einem Quotienten $< 30,4$), jedoch hinsichtlich der Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung ($32,3 \pm 3,3$ bzw. $36,2 \pm 1,6$, $p = 0,009$).

Die Zeit von der Erstvorstellung bis zur Entbindung betrug bei Patientinnen mit Präeklampsie und einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $\geq 30,4$ im Median 16 Tage. Im Vergleich betrug dieser bei Patientinnen mit Präeklampsie und einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $< 30,4$ 55 Tage. Dieser Unterschied ist mit $p = < 0,0001$ statistisch signifikant. Das Maximum der Zeit bis zur Entbindung betrug unter den Patientinnen mit Präeklampsie und einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $\geq 30,4$ 45 Tage und das Minimum 1 Tag, unter den Patientinnen mit Präeklampsie und einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $< 30,4$ 77 Tage und 45 Tage.

Abbildung 11 gibt einen Überblick über die ermittelten Werte in Box-Whisker-Plots.

Der Gesamtanstieg des sFlt-1/PIGF-Quotienten bis zum Zeitpunkt der Diagnose unterscheidet sich in den Gruppen nicht (im Median um 31 bei Patientinnen mit einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $\geq 30,4$ zur Erstvorstellung vs. 27 bei Patientinnen mit einem

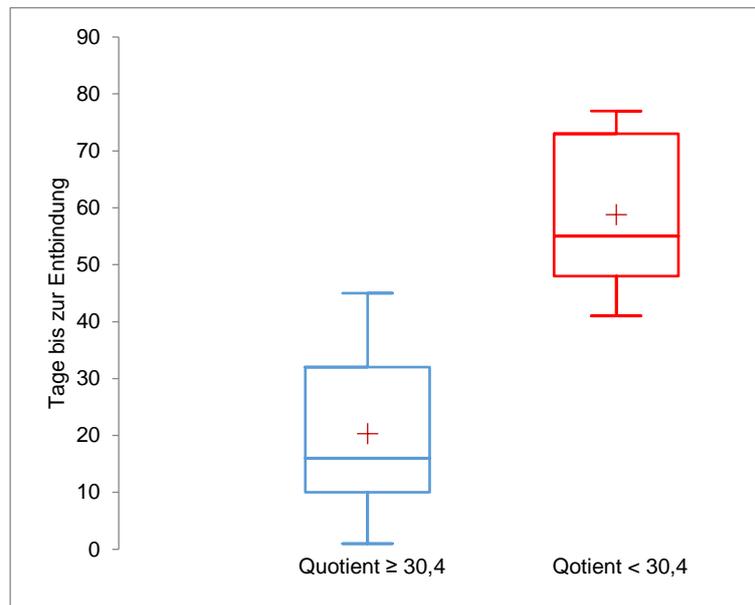
sFlt-1/PIGF-Quotienten < 30,4 zur Erstvorstellung). Auch ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden oben genannten Gruppen bei der Betrachtung des Anstieges zwischen Erstvorstellung und zweiter Messung (im Median um 22 bei Patientinnen mit einem sFlt-1/PIGF-Quotienten \geq 30,4 zur Erstvorstellung vs. 0,6 bei Patientinnen mit einem sFlt-1/PIGF-Quotienten < 30,4 zur Erstvorstellung). Für eine weitere Auswertung bezüglich der Differenz der Marker zwischen zwei Untersuchungen ist auch hier die Anzahl der Patientinnen zu gering.

Tabelle 10: Patientinnen mit Präeklampsie im Verlauf der Studie und einem sFlt-1/PIGF-Quotienten < 30,4 zur Erstvorstellung.

ID	Einschlusskriterien	SSW U 1	Ratio U 1	SSW PE	Komplikationen, weitere Diagn.	SSW Geburt
19	Verschl. best. Hypertonus, path. Doppler	27 + 5	25,9	35 + 1	Schwere Propf- PE, Sectio	35 + 4
37	Neu aufg. Proteinurie, vorbest. Hypertonus, Oberbauchschmerzen, Kopfschmerzen,	28 + 4	1,5	30 + 3	Spontangeburt nach Einleitung bei Propf-PE	35 + 3
38	Vorbest. Hypertonus, Kopfschmerzen	25 + 6	3,7	35 + 2	Sekundäre Sectio	36 + 2
110	Verschl. best. Hypertonus, Kopfschmerzen, Augenflimmern, path. Doppler	28 + 1	1,7	29 + 1	Propf-PE, Sectio	39 + 1
212	Ausgeprägte Ödeme, path. Doppler	30 + 1	12,0	35 + 6	V.a. beginnendes HELLP-Syndrom, Sectio	36 + 0

SSW = Schwangerschaftswoche, U 1 = Erstuntersuchung, Ratio = sFlt-1/PIGF-Quotient, SSW PE = Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Präeklampsie-Diagnose, Diagn. = Diagnosen, Verschl. = Verschlechterung, best. = bestehender, path. = pathologischer, Doppler = Dopplersonografie, PE = Präeklampsie, IUGR = intrauterine Wachstumsrestriktion, aufg. = aufgetretene, vorbest. = vorbestehender, V.a. = Verdacht auf, HELLP = hemolysis, elevated liver enzyme levels.

Abbildung 11: Box-Whisker-Plot. Tage von Erstvorstellung bis zur Entbindung bei Patientinnen mit Präeklampsie und einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $\geq 30,4$ zur Erstvorstellung versus Patientinnen mit Präeklampsie und einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $< 30,4$ zur Erstvorstellung.



Boxen = Interquartilsabstand (engl. interquartile range, IQR), Mittellinie = Median, Whiskers = Minimum und Maximum der Werte, + = Mittelwert. Quotient = sFlt-1/PIGF-Quotient, sFlt-1 = soluble fms-like tyrosine kinase-1, PIGF = placental growth factor.

4. Diskussion

4.1 Betrachtung der Ergebnisse im Kontext bereits veröffentlichter Studien

Die Präeklampsie ist eine für Mutter und Kind schwerwiegende Multisystemerkrankung, deren Pathogenese bis heute nicht eindeutig geklärt ist. Die Einschätzung des klinischen Verlaufes gestaltet sich meist schwierig. Viele Symptome der Präeklampsie können auch in anderen Zusammenhängen auftreten und haben kaum prädiktiven Nutzen in Bezug auf die Entwicklung einer Präeklampsie. Die Therapie der Wahl besteht weiterhin in einer Beendigung der Schwangerschaft.

Seit einiger Zeit beschäftigen sich daher viele Studien mit der Untersuchung des klinischen Nutzens der Biomarker sFlt-1 und PIGF. Diese scheinen nicht nur in der Diagnostik, sondern auch in der Prädiktion der Präeklampsie und ihrer Komplikationen eine große Rolle zu spielen. Dabei kann der Quotient bereits 9-11 Wochen vor Krankheitsbeginn erhöht sein, andere Autoren gehen von etwa 5 Wochen aus.^{63,78}

Nur sehr wenige Studien beschäftigten sich jedoch bisher mit der Untersuchung der Biomarker bei Patientinnen mit Anzeichen und Symptomen einer Präeklampsie. So waren Moore et al. die ersten, die das Auftreten von maternalen und kindlichen Komplikationen bei eben diesen Patientinnen betrachteten. Als Endpunkte wurden jedoch jegliche Komplikationen ausgewertet, nicht das Auftreten der Präeklampsie an sich.⁸⁴ Chaiworapongsa et al. und Baltajian et al. betrachteten als Endpunkt ebenfalls maternale und kindliche Komplikationen sowie die vorzeitige Entbindung.^{87,88} In zwei weiteren Studien wurde nur PIGF untersucht.^{85,86}

In unserer Studie wurden daher Patientinnen mit Anzeichen und Symptomen einer Präeklampsie und der zeitliche Verlauf der Marker betrachtet.

Zunächst erfolgte eine Betrachtung der unterschiedlichen Einschlusskriterien zwischen den Studiengruppen. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied, was die Vermutung bestätigt, dass das Auftreten einer Präeklampsie nicht durch die von der Patientin beschriebenen Symptome vorhergesagt werden kann. Die schlechte Sensitivität und Spezifität der Symptome zur Vorhersage einer Präeklampsie wird auch in einer Metaanalyse von Thangaratinam et al. beschrieben.¹⁰⁰

Mit Hilfe der Basischarakteristika konnte in unserer Studie das Auftreten einer Präeklampsie ebenfalls nicht vorhergesagt werden. In der Literatur sind Modelle beschrieben, mit deren Hilfe das Screening auf eine Präeklampsie anhand von maternalen Faktoren und medizinischer Vorgeschichte ergänzt werden kann. Hier werden für alle Präeklampsien (früh und spät) positive Vorhersagewerte von 40 % erreicht. Im Bereich der späten Präeklampsien liegen diese bei 48 % und für die frühe Form bei 54 %.¹⁰¹ Aber auch hier wird betont, dass dieses Modell nur in Zusammenhang mit biophysikalischen und biochemischen Markern zu sehen ist. Dass in unserer Studie keiner der untersuchten Faktoren zur besseren Prädiktion beiträgt, scheint v.a. an der geringen Fallzahl von 28 ausgewerteten Präeklampsien zu liegen.

Auch die Untersuchung der Differenz des sFlt-1/PIGF-Quotienten zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung als möglicher Prädiktor für das generelle spätere Auftreten einer Präeklampsie war in unserer Studie nicht wegweisend. So konnten insgesamt nur 19 Patientinnen ausgewertet werden. Lediglich die Schwangerschaftswoche in der die ersten Symptome auftraten scheint einen Einfluss für das spätere Auftreten einer Präeklampsie zu haben. So scheint ein früheres Auftreten auch zu einem früheren Erkrankungsbeginn zu führen. Diese Erkenntnis ist jedoch für den klinischen Alltag wenig hilfreich und mit einer AUC von 73,8 % in unserer Modellrechnung auch nur bedingt brauchbar.

Die Analyse der absoluten Werte des sFlt-1/PIGF-Quotienten scheint vielversprechender zu sein. So zeigte sich zunächst in der Gruppe der Präeklampsien innerhalb einer Woche nach Erstvorstellung bei einem Trennwert von 80,3 ein NPV von 99 % und ein PPV 17 % mit einer Sensitivität und Spezifität von 80 %. Der Quotient scheint also vor allem in Bezug auf den Ausschluss einer Präeklampsie hilfreich zu sein. Eine positive Vorhersage ist eingeschränkt möglich. Allerdings wird auch hier die Aussagekraft durch die geringe Fallzahl von 10 Patientinnen begrenzt. Die Ergebnisse decken sich jedoch mit denen der PROGNOSIS-Studie, aus deren Patientenkollektiv auch unsere Daten stammen. Hier wurde nur der NPV für den Zeitraum von einer Woche untersucht und es ergab sich bereits bei einem Trennwert des sFlt-1/PIGF-Quotienten von 38 ein NPV von 99,3 % für den Ausschluss einer Präeklampsie mit einer Sensitivität von 80,0 % und einer Spezifität von 78,3 %.⁸⁹

In unserer Untersuchung erweiterten wir die Diagnosezeiträume auf zwei und vier Wochen (innerhalb von drei Wochen gab es keine neuen Fälle von Präeklampsie, so

dass dieser Zeitraum nicht ausgewertet werden konnte). Bei beiden wurde ein optimaler Trennwert von 30,4 ermittelt. Für beide Zeiträume ergab sich ein NPV von 98 %. Die beste positive Vorhersagekraft mit einem PPV von 23 % zeigte sich in der Gruppe mit einem Auftreten der Präeklampsie innerhalb von vier Wochen nach Erstvorstellung. Insgesamt wurden hier 20 Patientinnen analysiert. In der oben bereits zitierten Studie wurde ein PPV von 36,7 % bei einem Trennwert von 38 mit einer Sensitivität von 66,2 % und einer Spezifität von 83,1 % erreicht.

Die Erweiterung des Diagnosezeitraumes auf zwei Wochen bringt keinen entscheidenden Vorteil und auch die positive Vorhersage der Präeklampsie nach vier Wochen ist nur eingeschränkt möglich.

Die Untersuchung der Differenz des sFlt-1/PIGF-Quotienten zwischen zwei Messungen und die daraus folgende Vorhersage des Auftretens einer Präeklampsie war in unserem Studienkollektiv aufgrund von sehr geringen Fallzahlen nur schwer möglich. Von insgesamt 30 Patientinnen mit Präeklampsie haben 11 (37 %) in weniger als einer Woche eine Präeklampsie entwickelt, so dass diese für die Betrachtung der Differenz zwischen zwei Messwerten nicht zur Verfügung standen. Von den verbleibenden 19 Patientinnen konnten 2 aufgrund fehlender Messwerte ebenfalls nicht ausgewertet werden. Insgesamt blieben für den Zeitraum von drei Wochen nach der zweiten Messung und der Auswertung der Differenz des sFlt-1/PIGF-Quotienten zwischen der ersten und der zweiten Messung (was einem Auftreten der Präeklampsie vier Wochen nach Erstvorstellung entspricht) 8 Patientinnen übrig. Absolut betrachtet scheint der Anstieg pro Tag in der Gruppe der Präeklampsien mit $26,3 \pm 56,5$ deutlich über dem der Kontrollgruppe mit $1,4 \pm 5,1$ zu liegen. Statistisch war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant. In einer aktuellen Studie von Baltajian et al. wurde ebenfalls der taggenaue Anstieg des Quotienten betrachtet. Als Zeitraum wurde hier jedoch der Abstand zwischen erster Messung und Entbindung gewählt. Als Endpunkt wurde nicht das Auftreten einer Präeklampsie an sich, sondern die vorzeitige Entbindung und das Auftreten maternaler und kindlicher Komplikationen gewählt. Hier betrug der Anstieg in der Gruppe mit Komplikationen 15,1 und der Gruppe ohne Komplikationen 2,7, was mit $p = 0,004$ statistisch signifikant war.⁸⁸

Um die Bedeutung des Quotienten im klinischen Alltag besser einschätzen zu können, betrachteten wir Patientinnen mit einem Quotienten oberhalb des Trennwertes von 80,3 ohne Präeklampsie im Verlauf und Patientinnen mit einem Quotienten unterhalb

des Trennwertes mit Präeklampsie im Verlauf gesondert. Der Trennwert von 80,3 ergab sich aus der Untersuchung für die Vorhersage einer Präeklampsie innerhalb einer Woche nach Erstvorstellung.

Bezogen auf die weitere Dauer der Schwangerschaft ab dem Zeitpunkt der Erstvorstellung zeigten sich in unserem Studienkollektiv deutliche Unterschiede. Betrachtete man Patientinnen mit einem sFlt-1/PIGF-Quotienten $\geq 80,3$ ohne eine Präeklampsie, so entbanden diese deutlich früher, als Patientinnen mit einem Quotienten $< 80,3$ (im Median 10 vs. 36 Tage). Auch in der Gruppe der Patientinnen mit Präeklampsie waren diese Unterschiede sichtbar (16 Tage bei einem Quotienten $\geq 30,4$ und 55 bei einem Quotienten $< 30,4$). Ein erhöhter Quotient scheint daher mit einer frühzeitigen Entbindung einherzugehen. Dies bestätigt jedoch nur bereits vorhandene Studien.^{74,87,88}

Eine Erklärung für den großen Anteil der Patientinnen ohne Präeklampsie und einem Quotienten $\geq 80,3$ und somit dem eingeschränkten positiv prädiktiven Wert von 17 % scheint der hohe Anteil an Patientinnen mit IUGR (58,1 %) in dieser Gruppe zu sein. Es ist bekannt, dass bei diesen Patientinnen unabhängig von einer Präeklampsie der Quotient erhöht sein kann.^{75,76}

Für den klinischen Alltag ergeben sich aus unserer Untersuchung folgende Schlussfolgerungen: Eine Patientin mit klinischen Symptomen einer Präeklampsie und einem Quotienten unterhalb des Trennwertes von 80,3 entwickelt innerhalb einer Woche zu 99 % und unterhalb von 30,4 innerhalb von vier Wochen keine Präeklampsie. Patientinnen mit einem Quotienten oberhalb oder gleich 80,3 sollten gegebenenfalls engmaschig überwacht und auf sonografische Auffälligkeiten im Sinne einer IUGR untersucht werden. Zudem scheint bei diesen Patientinnen der Zeitraum bis zur Entbindung deutlich geringer zu sein. Der positive Vorhersagewert im Hinblick auf die Entwicklung einer Präeklampsie ist jedoch mit 17 % eingeschränkt. Auch bei einem Quotienten unterhalb von 30,4 kann die Patientin eine Präeklampsie entwickeln. Jedoch ist der Zeitraum bis zur Entbindung bei diesen Patientinnen deutlich länger als bei Patientinnen mit einem Quotienten größer oder gleich 30,4.

4.2 Stärken und Schwächen der Studie

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine prospektive nicht-interventionelle Multicenter-Studie. Dies entspricht einem hohen Standard zur Untersuchung wissenschaftlicher Fragestellungen. Limitierend für die vorliegende Untersuchung war die geringe Fallzahl, die sich aus der Auswertung lediglich eines Studienzentrums ergab. Die Fallzahlplanung richtete sich jedoch nach dem gesamten Studienkollektiv. Inwieweit unsere Stichprobe die Gesamtheit der Studienpopulation repräsentiert, kann nicht eindeutig geklärt werden. Erschwerend kam hinzu, dass nicht bei jeder Patientin zu jedem vereinbarten Zeitpunkt Blut abgenommen werden konnte. So fehlen vor allem aufgrund von personeller Fluktuation im stationären Bereich häufig Daten zum sFlt-1/PIGF-Quotienten zum Zeitpunkt der Präeklampsie-Diagnose. Primäres Ziel der eigentlichen Studie war auch nicht die Betrachtung der Differenz zwischen zwei Messungen. Hierfür wären deutlich größere Fallzahlen nötig gewesen, da viele Patientinnen schon innerhalb weniger Tage eine Präeklampsie entwickelten und somit keine zweite Messung mehr erhalten haben.

4.3 Fazit und Ausblick

Die Hypothese, dass ein sFlt-1/PIGF-Quotient oberhalb eines bestimmten Trennwertes das Auftreten einer Präeklampsie vorhersagen kann, wurde in unserer Studie bestätigt. Die Daten der Berliner Kohorte decken sich somit mit dem Ergebnis der PROGNOSIS-Studie. Die Hypothese, dass ein bestimmter Anstieg des Quotienten ebenfalls Hinweise für das Auftreten einer Präeklampsie geben kann, konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Dazu wären Studien mit deutlich größeren Fallzahlen notwendig. Bisher ergibt sich demzufolge keine Möglichkeit, den Anstieg des sFlt-1/PIGF-Quotienten in die klinische Bewertung mit einzubeziehen. Hier muss weiterhin auf die bereits veröffentlichten Trennwerte zum Ausschluss einer Präeklampsie innerhalb einer Woche zurückgegriffen werden.

5. Literaturverzeichnis

1. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631-44.
2. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2003;41:437-45.
3. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066-74.
4. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in perinatology* 2009;33:130-7.
5. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Seminars in perinatology* 2012;36:56-9.
6. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261-9.
7. Sibai BM. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. *Seminars in perinatology* 2006;30:16-9.
8. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2007;335:974.
9. Wang IK, Muo CH, Chang YC, Liang CC, Chang CT, Lin SY, Yen TH, Chuang FR, Chen PC, Huang CC, Wen CP, Sung FC, Morisky DE. Association between hypertensive disorders during pregnancy and end-stage renal disease: a population-based study. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2013;185:207-13.
10. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009;53:944-51.
11. Kuse-Föhl S, Klockenbusch W, Rath W, Schauf B, Schlembach D, Stepan H, Walther T. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und AG Schwangerschaftshochdruck/Gestose e.V. der DGGG - S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen [015/018]. 2013. access date: 21.08.2016, citation date: 21.08.2016, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018I_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-01.pdf.
12. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertension in pregnancy : official journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* 2001;20:IX-XIV.
13. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA. The classification, diagnosis and management of the hypertensive

disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy hypertension* 2014;4:97-104.

14. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstetrics and gynecology* 2002;99:159-67.

15. Knight M, Ukoss. Eclampsia in the United Kingdom 2005. *Bjog* 2007;114:1072-8.

16. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstetrics and gynecology* 2005;105:402-10.

17. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000;183:S1-S22.

18. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension* 2008;51:1002-9.

19. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology* 2009;200:481 e1-7.

20. Stella CL, Sibai BM. Preeclampsia: Diagnosis and management of the atypical presentation. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2006;19:381-6.

21. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertension in pregnancy : official journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* 2003;22:143-8.

22. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy hypertension* 2013;3:44-7.

23. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2011;66:497-506.

24. Ganzevoort W, Rep A, de Vries JI, Bonsel GJ, Wolf H. Prediction of maternal complications and adverse infant outcome at admission for temporizing management of early-onset severe hypertensive disorders of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 2006;195:495-503.

25. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *American journal of obstetrics and gynecology* 2013;209:544 e1- e12.

26. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstetrics and gynecology* 2014;124:771-81.

27. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstetrics and gynecology* 2004;103:981-91.
28. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *American journal of obstetrics and gynecology* 1993;169:1000-6.
29. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *Bmj* 2005;330:565.
30. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health - Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of hypertensive disorders during pregnancy [cg107]. 2010. access date: 31.01.2014, citation date: <http://guidance.nice.org.uk/cg107>.
31. Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *Bmj* 2009;338:b2255.
32. Roos N, Kieler H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. *Bmj* 2011;343:d6309.
33. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstetrics and gynecology* 2005;106:156-61.
34. Silva LM, Coolman M, Steegers EA, Jaddoe VW, Moll HA, Hofman A, Mackenbach JP, Raat H. Low socioeconomic status is a risk factor for preeclampsia: the Generation R Study. *J Hypertens* 2008;26:1200-8.
35. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, Pape J, Dudenhausen JW, Denk B, Stepan H. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology* 2010;202:161 e1- e11.
36. Duley L. Pre-eclampsia, eclampsia, and hypertension. *Clinical evidence* 2011;2011.
37. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *The New England journal of medicine* 1996;335:257-65.
38. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010:CD000025.
39. Chang E. Preterm birth and the role of neuroprotection. *Bmj* 2015;350:g6661.
40. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, Bossung V, Noack S, Schaarschmidt W, Jank A, Kribs A, Cornely OA, Kreyssig C, Hemphill L, Rigby AC, Khedkar S, Lindner TH, Mallmann P, Stepan H, Karumanchi SA, Benzing T. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation* 2011;124:940-50.

41. Redman CW, Roberts JM. Management of pre-eclampsia. *Lancet* 1993;341:1451-4.
42. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Black R, Blincowe J, Cooper C, Fletcher G, Jokinen M, Moran PA, Nelson-Piercy C, Robson S, Shennan A, Tuffnell A, Waugh J. Assessing the onset of pre-eclampsia in the hospital day unit: summary of the pre-eclampsia guideline (PRECOG II). *Bmj* 2009;339:b3129.
43. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 2001;97:261-7.
44. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenatal diagnosis* 2014;34:618-27.
45. Leslie K, Thilaganathan B, Papageorghiou A. Early prediction and prevention of pre-eclampsia. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2011;25:343-54.
46. Tidwell SC, Ho HN, Chiu WH, Torry RJ, Torry DS. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology* 2001;184:1267-72.
47. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, Ecker J, Karumanchi SA. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004;89:770-5.
48. Yu CK, Smith GC, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening G. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005;193:429-36.
49. Stepan H, Unversucht A, Wessel N, Faber R. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension* 2007;49:818-24.
50. Brennan LJ, Morton JS, Davidge ST. Vascular dysfunction in preeclampsia. *Microcirculation* 2014;21:4-14.
51. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005;308:1592-4.
52. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta* 2009;30 Suppl A:S32-7.
53. Schmidt M, Kimmig R. [Pathophysiology of preeclampsia]. *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau* 2007;47:199-204.
54. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
55. Li DK, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. *American journal of epidemiology* 2000;151:57-62.

56. Robillard PY, Hulse TC. Association of pregnancy-induced-hypertension, pre-eclampsia, and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1996;347:619.
57. Robillard PY, Hulse TC, Perianin J, Janky E, Miri EH, Papiernik E. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994;344:973-5.
58. Einarsson JI, Sangi-Haghpeykar H, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology* 2003;188:1241-3.
59. Boyd HA, Tahir H, Wohlfahrt J, Melbye M. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia. *American journal of epidemiology* 2013;178:1611-9.
60. Redman CW, Sargent IL, Staff AC. IFPA Senior Award Lecture: Making sense of pre-eclampsia - Two placental causes of preeclampsia? *Placenta* 2014.
61. Roberts JM, Lain KY. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002;23:359-72.
62. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2008;294:H541-50.
63. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *The Journal of clinical investigation* 2003;111:649-58.
64. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005;46:1077-85.
65. Verlohren S, Stepan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clinical science (London, England : 1979)* 2012;122:43-52.
66. Charnock-Jones DS, Kaufmann P, Mayhew TM. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation. *Placenta* 2004;25:103-13.
67. He Y, Smith SK, Day KA, Clark DE, Licence DR, Charnock-Jones DS. Alternative splicing of vascular endothelial growth factor (VEGF)-R1 (FLT-1) pre-mRNA is important for the regulation of VEGF activity. *Molecular endocrinology* 1999;13:537-45.
68. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Goncalves LF, Gomez R, Edwin S. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *American journal of obstetrics and gynecology* 2004;190:1541-7; discussion 7-50.
69. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, McMaster MT, Fisher SJ, North RA. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal

placental angiogenesis in pathologic pregnancies. American journal of obstetrics and gynecology 2003;188:177-82.

70. Wikström AK, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, Norden-Lindeberg S, Olovsson M. Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. Obstetrics and gynecology 2007;109:1368-74.

71. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, Takeda S, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2003;88:2348-51.

72. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, Sabria J, Markfeld-Erol F, Galindo A, Schoofs K, Denk B, Stepan H. 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.

73. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, Calda P, Holzgreve W, Galindo A, Engels T, Denk B, Stepan H. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. American journal of obstetrics and gynecology 2012;206:58 e1-8.

74. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, Lim KH, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. Circulation 2012;125:911-9.

75. Alahakoon TI, Zhang W, Trudinger BJ, Lee VW. Discordant clinical presentations of preeclampsia and intrauterine fetal growth restriction with similar pro- and anti-angiogenic profiles. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet 2014;27:1854-9.

76. Herraiz I, Droge LA, Gomez-Montes E, Henrich W, Galindo A, Verlohren S. 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.

77. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. The New England journal of medicine 2004;350:672-83.

78. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. The New England journal of medicine 2006;355:992-1005.

79. Hertig A, Berkane N, Lefevre G, Toumi K, Marti HP, Capeau J, Uzan S, Rondeau E. Maternal serum sFlt1 concentration is an early and reliable predictive marker of preeclampsia. Clinical chemistry 2004;50:1702-3.

80. Kim SY, Ryu HM, Yang JH, Kim MY, Han JY, Kim JO, Chung JH, Park SY, Lee MH, Kim DJ. Increased sFlt-1 to PlGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia. *Journal of Korean medical science* 2007;22:873-7.
81. Moore Simas TA, Crawford SL, Solitro MJ, Frost SC, Meyer BA, Maynard SE. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *American journal of obstetrics and gynecology* 2007;197:244 e1-8.
82. De Vivo A, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, D'Anna R. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:837-42.
83. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Mazaki-Tovi S, Gomez R, Edwin S, Chaiworapongsa T, Levine RJ, Karumanchi SA. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2008;21:9-23.
84. Moore AG, Young H, Keller JM, Ojo LR, Yan J, Simas TA, Maynard SE. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2012;25:2651-7.
85. Sibide J, Guibourdenche J, Dionne MD, Le Ray C, Anselem O, Serreau R, Goffinet F, Tsatsaris V. Placental growth factor for the prediction of adverse outcomes in patients with suspected preeclampsia or intrauterine growth restriction. *PloS one* 2012;7:e50208.
86. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, Simpson N, Waugh J, Anumba D, Kenny LC, Redman CW, Shennan AH. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation* 2013;128:2121-31.
87. Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, Cortez JM, Pappas A, Tarca AL, Chaemsathong P, Dong Z, Yeo L, Hassan SS. Plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors have prognostic value in women presenting with suspected preeclampsia to the obstetrical triage area: a prospective study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2014;27:132-44.
88. Baltajian K, Bajracharya S, Salahuddin S, Berg AH, Geahchan C, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA, Rana S. Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology* 2016;215:89 e1- e10.
89. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S.

Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *The New England journal of medicine* 2016;374:13-22.

90. Hund M, Allegranza D, Schoedel M, Dilba P, Verhagen-Kamerbeek W, Stepan H. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:324.

91. Schiettecatte J, Russcher H, Anckaert E, Mees M, Leeser B, Tirelli AS, Fiedler GM, Luthe H, Denk B, Smits J. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PIGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clinical biochemistry* 2010;43:768-70.

92. Benton SJ, Hu Y, Xie F, Kupfer K, Lee SW, Magee LA, von Dadelszen P. Angiogenic factors as diagnostic tests for preeclampsia: a performance comparison between two commercial immunoassays. *American journal of obstetrics and gynecology* 2011;205:469 e1-8.

93. Ohkuchi A, Hirashima C, Suzuki H, Takahashi K, Yoshida M, Matsubara S, Suzuki M. Evaluation of a new and automated electrochemiluminescence immunoassay for plasma sFlt-1 and PIGF levels in women with preeclampsia. *Hypertens Res* 2010;33:422-7.

94. Roche-Diagnostics. Elecsys® sFlt-1. 2015. access date: 30.09.2016, citation date: 30.09.2016, https://www.roche.de/res/content/7859/sflt-1_factsheet.pdf?sid=3e58e7fc882b590e3be972f7a89260ba.

95. Roche-Diagnostics. Elecsys® PIGF. 2015. access date: 30.09.2016, citation date: 30.09.2016, https://www.roche.de/res/content/7859/plgf_factsheet.pdf?sid=3e58e7fc882b590e3be972f7a89260ba.

96. Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R. *Multivariate Analysemethoden - Eine anwendungsorientierte Einführung*. 14. Auflage ed: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2016.

97. Harrell F. *Regression Modeling Strategies with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. 2 ed: Springer International Publishing; 2015.

98. Sauerbrei W, Schumacher M. A bootstrap resampling procedure for model building: application to the Cox regression model. *Statistics in medicine* 1992;11:2093-109.

99. Maynard SE, Moore Simas TA, Solitro MJ, Rajan A, Crawford S, Soderland P, Meyer BA. Circulating angiogenic factors in singleton vs multiple-gestation pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology* 2008;198:200 e1-7.

100. Thangaratinam S, Gallos ID, Meah N, Usman S, Ismail KM, Khan KS. How accurate are maternal symptoms in predicting impending complications in women with preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:564-73.

101. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *American journal of obstetrics and gynecology* 2015;213:62 e1-10.

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dorothea Raskovic, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prädiktion der Präeklampsie mit Hilfe der Biomarker sFlt-1 und PlGF“ 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 zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

7. Lebenslauf

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

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei nachstehenden Personen bedanken, ohne deren Mithilfe diese Promotionsarbeit niemals zustande gekommen wäre.

Zunächst gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Stefan Verlohren für seine Begleitung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation. Ich verdanke ihm jede erdenkliche Unterstützung und viele hilfreiche und anregende Diskussionen. Er war für mich immer rund um die Uhr erreichbar und hat mir stets bei der Lösung von größeren und kleinen Problemen geholfen.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Arbeitsgruppe, insbesondere bei Lisa Dröge, Antonia Jurth und Maria Ehrich, bedanken. Ohne euch wären die vielen Blutabnahmen, Stationsbesuche und besonders auch die vielen Stunden am Computer zur Datenerfassung niemals zu bewältigen gewesen.

Ebenfalls gilt mein großer Dank unserer Monitorin Monika Sonner. Um uns die häufig stundenlange Durchsicht der erhobenen Daten zu versüßen, hatte sie stets ein paar Tüten Gummibärchen dabei und auch ein gemeinsames Mittagessen in der Mensa haben wir uns nie entgehen lassen.

Robert Röhle aus der Abteilung Biometrie des Koordinierungszentrums für klinische Studien der Charité Universitätsmedizin Berlin (KKS Charité) stand mir während der gesamten Zeit meiner Arbeit mit Rat und Tat zu statistischen Problemen beiseite. Gemeinsam konnten wir Lösungen für die Auswertung der Daten finden und auch bei den vielen Korrekturen und Ergänzungen half er immer schnell und zuverlässig.

Mein ganz besonderer Dank gilt natürlich meiner Familie. Vielen Dank für die Unterstützung während meiner gesamten Studienzeit, die ich ohne euch niemals so sorglos und frei hätte erleben können. Vielen Dank für die unermüdliche Motivation mit meiner Dissertation weiterzumachen und für das Korrekturlesen.

Danke an Phillip, der mir während der Schreibarbeit den Rücken freigehalten und sich liebevoll um unsere Kinder gekümmert hat.

Zuletzt noch der größte Dank an meine Oma. Ohne deine ständigen Ermahnungen, doch endlich mit dieser Arbeit fertig zu werden, würde ich sie wohl heute nicht in meinen Händen halten.

9. Anhang

9.1 Anlage 1 – Einverständniserklärung



Campus Benjamin Franklin | Campus Buch | Campus Mitte | Campus Virchow-Klinikum
Charité | Campus Virchow-Klinikum | 13353 Berlin | in Kooperation mit Roche Diagnostics GmbH | Clinical Trials RPD | 82377 Penzberg

Schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an einer klinischen Studie

- Bitte lesen dieses Formular sorgfältig durch.
- Bitte fragen Sie, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wissen möchten.

Studientitel: Eine multizentrische*, prospektive**, doppel-verblindete‡, nicht-interventionelle# Studie zur Untersuchung der Kurzzeitprognose von Präeklampsie / Eklampsie / HELLP in schwangeren Frauen mit Verdacht auf Präeklampsie

Kurztitel: **PROGNOSIS**
(Studie bezüglich Vorhersage von kurzfristigen klinischen Folgen in schwangeren Frauen mit Verdacht auf Präeklampsie, Engl.: Prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia study)

- * Mehrere Studienzentren sind an der Studie beteiligt
- ** Vorausschauend
- ‡ Arzt und Patientin kennen die Testergebnisse nicht
- # Die übliche Behandlung wird durch die Studienteilnahme nicht beeinflusst

.....
Name der Patientin (in Druckbuchstaben)

geb. am **Patienten/Probanden-Nr.**

Ort der Studie: Charité - Campus Virchow Klinikum, Klinik für Geburtsmedizin,
Mittelallee 9, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
Sponsor: Roche Diagnostics GmbH, Clinical Trials Roche Professional Diagnostics,
Nonnenwald 2, 82377 Penzberg

- Ich wurde vom unterzeichnenden Arzt mündlich und schriftlich über die Ziele, den Ablauf der Studie, über mögliche Vor- und Nachteile sowie über eventuelle Risiken informiert.
- Ich habe die zur oben genannten Studie abgegebene schriftliche Patienteninformation vom 30. Juni 2012 gelesen und verstanden. Meine Fragen im Zusammenhang mit der Teilnahme an dieser Studie sind mir zufriedenstellend beantwortet worden. Ich kann die schriftliche Patienteninformation behalten und erhalte eine Kopie meiner schriftlichen Einverständniserklärung.

- Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Studienteilnahme zu treffen.
- Ich bin darüber informiert, dass eine Versicherung Schäden deckt, falls solche im Rahmen der Studie auftreten. Stelle ich während der klinischen Studie gesundheitliche Probleme oder Schäden fest, die ich in einem möglichen Zusammenhang mit der Studienteilnahme sehe, so wende ich mich unverzüglich an den verantwortlichen Arzt (Dr. Stefan Verlohren, Tel.: +49 30 9406 3894). Dieser weiß über die geltende Gesetzgebung Bescheid und wird für mich die nötigen Schritte einleiten.
- Ich nehme an dieser Studie freiwillig teil. Ich kann jederzeit und ohne Angaben von Gründen meine Zustimmung zur Teilnahme widerrufen, ohne dass mir deswegen Nachteile bei der weiteren medizinischen Betreuung entstehen.
- Ich bin mir bewusst, dass während der Studie die in der Patienteninformation genannten Anforderungen und Einschränkungen einzuhalten sind. Im Interesse meiner Gesundheit kann mich der Prüfarzt jederzeit von der Studie ausschließen. Zudem orientiere ich den Prüfarzt über die gleichzeitige Behandlung bei einem anderen Arzt sowie über die Einnahme von Medikamenten (vom Arzt verordnete oder selbstständig gekaufte).

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung/Leistungsbewertungsprüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Leistungsbewertungsprüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Leistungsbewertungsprüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform an der Charité (*Campus Virchow Klinikum, Klinik für Geburtsmedizin, Mittelallee 9, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin*) sowie auf elektronischen Datenträgern beim Sponsor (*Roche Diagnostics GmbH, Nonnenwald 2, 82377 Penzberg*) aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
 - a) an den Sponsor oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung,
 - b) im Falle schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: an den Sponsor und die zuständige Bundesoberbehörde, sowie ggf. an die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes, in denen die Leistungsbewertungsprüfung ebenfalls durchgeführt wird
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Zudem erkläre ich mich damit einverstanden, dass der Versicherer im Falle eines Schadenfalles in meine Originaldaten Einsicht nehmen darf, jedoch unter strikter Einhaltung der Vertraulichkeit. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Leistungsbewertungsprüfung beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen; die anonymisierten Prüfbögen werden aber für die Dauer von 5 Jahren aufbewahrt.
5. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung bis zum Ablauf von fünf Jahren nach Beendigung der Leistungsbewertungsprüfung aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.
1. Ich bin auch damit einverstanden, dass im Rahmen der o.g. Leistungsbewertungsprüfung entnommenen Blut- und Urinproben verschlüsselt an ein qualifiziertes Labor, das vom Sponsor beauftragt wird, zum Zweck der Auswertung weitergegeben werden.
2. Darüber hinaus bin ich mit einer Information meines Hausarztes/meiner Hausärztin über meine Teilnahme an der o.g. Leistungsbewertungsprüfung einverstanden (bitte zutreffendes ankreuzen): Ja Nein

Hiermit erkläre ich mich bereit an der oben genannten Studie teilzunehmen.

Ein Exemplar der Probanden-Information und meine unterschriebene Patienten-Einverständniserklärung habe ich erhalten. Ein Exemplar meiner unterschriebenen Patienten-Einverständniserklärung verbleibt im Prüfczentrum.
 Der Inhalt der Studie ist vertraulich und ich verpflichte mich außer Personen meines Vertrauens oder meinem Hausarzt zum Stillschweigen gegenüber Dritten.

.....
 Ort, Datum

.....
Name und Unterschrift der Patientin

Hiermit bestätige ich, dass ich dieser Patientin Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie erläutert habe. Ich versichere, alle im Zusammenhang mit dieser Studie stehenden Verpflichtungen zu erfüllen. Sollte ich zu irgendeinem Zeitpunkt während der Durchführung der Studie von Aspekten erfahren, welche die Bereitschaft der Patientin zur Teilnahme an der Studie beeinflussen könnten, werde ich sie umgehend informieren.

.....
 Ort, Datum

.....
Name und Unterschrift des aufklärenden Prüfarztes/der Prüfarztin



Campus Benjamin Franklin | Campus Buch | Campus Mitte | Campus Virchow-Klinikum

Charité | Campus Virchow-Klinikum | 13353 Berlin | in Kooperation mit Roche Diagnostics GmbH | Clinical Trials RPD | 82377 Penzberg

Patienten -/Probandeninformation

Studientitel: Eine multizentrische*, prospektive**, doppel-verblindete*, nicht-interventionelle# Studie zur Untersuchung der Kurzzeitprognose von Präeklampsie / Eklampsie / HELLP in schwangeren Frauen mit Verdacht auf Präeklampsie

Kurztitel: **PROGNOSIS**
(Studie bezüglich Vorhersage von kurzfristigen klinischen Folgen in schwangeren Frauen mit Verdacht auf Präeklampsie, Engl.: Prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia study)

- * Mehrere Studienzentren sind an der Studie beteiligt
- ** Vorausschauend
- * Arzt und Patientin kennen die Testergebnisse nicht
- # Die übliche Behandlung wird durch die Studienteilnahme nicht beeinflusst

Sehr geehrte Patientin,

Wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der oben genannten klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Sicherheit, Eignung und Leistungsfähigkeit von Medizinprodukten und diagnostischen Tests zu gewinnen oder deren Anwendungsbereich zu erweitern.

Die oben genannte Studie wurde – wie es das Gesetz verlangt – von einer Ethikkommission zustimmend bewertet und bei der zuständigen Behörde angezeigt. Sie wird nach geltenden deutschen Gesetzen und international anerkannten Grundsätzen durchgeführt. Insgesamt sollen ungefähr 1000 schwangere Frauen mit Verdacht auf Präeklampsie teilnehmen. Die Studie wird in mehreren Ländern durchgeführt und wird organisiert und finanziert durch Roche Diagnostics GmbH, dem Sponsor dieser Studie.

Der Prüfarzt hat Ihnen bereits mündlich Informationen zu der geplanten klinischen Studie gegeben. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf der Studie erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Studienteilnahme zu entscheiden.

Ort der Studie: Charité - Campus Virchow Klinikum, Klinik für Geburtsmedizin,
Mittelallee 9, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Sponsor: Roche Diagnostics GmbH, Clinical Trials Roche Professional Diagnostics,
Nonnenwald 2, 82377 Penzberg

1. Freiwilligkeit der Studienteilnahme

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung geben. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen, haben Sie keine Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung zu erwarten. Das gleiche gilt, wenn Sie Ihre dazu gegebene Einwilligung zu einem späteren Zeitpunkt widerrufen. Diese Möglichkeit haben Sie jederzeit. Einen allfälligen Widerruf Ihrer Einwilligung bzw. den Rücktritt von der Studie müssen Sie nicht begründen. Im Falle eines Widerrufs werden die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten weiter verwendet.

2. Zweck der Studie

In der geplanten Studie werden Daten über den von Roche Diagnostics entwickelten Test zur Unterstützung der Diagnose von Präeklampsie und dessen mögliche Vorhersagekraft über den weiteren Verlauf Ihrer Schwangerschaft gesammelt. Ihre Studienteilnahme hat keinerlei Einfluss auf Ihre Behandlung und sie müssen auch keine Testmedikamente zu sich nehmen.

Präeklampsie ist eine Erkrankung die nur schwangere Frauen betrifft und sich durch hohen Blutdruck und das Auftreten von Proteinen (Eiweißsubstanzen) im Urin auszeichnet. Sie kann sich schwerwiegend auf die Gesundheit von Mutter und Baby auswirken und z.B. zur Beeinträchtigung des kindlichen Wachstums, zu Frühgeburten oder in seltenen Fällen zu Komplikationen bis hin zum Tod der Mutter oder des Kindes führen. Ein wichtiges Ziel ist es daher zu bestimmen, ob eine Frau mit Verdacht auf Präeklampsie diese Krankheit tatsächlich entwickelt, so dass nötigenfalls gezielt eine intensivere Schwangerschaftsbetreuung erfolgen kann.

Die im Rahmen dieser Studie untersuchten Biomarker „sFlt-1“ und „PlGF“ werden schon jetzt im Rahmen eines diagnostischen Tests als Hilfe zur Präeklampsie-Diagnose verwendet. Die Marker werden im Blut der schwangeren Frau nachgewiesen, wobei ein bestimmtes Verhältnis der beiden Marker die klinische Diagnose einer Präeklampsie erhärten. Der von Roche Diagnostics entwickelte diagnostische Test ist in Europa seit 2009 auf dem Markt erhältlich und wird in mehreren Kliniken in der Routine verwendet. Mit dieser Studie soll untersucht werden, ob sich der Test – neben Hilfe zur Präeklampsie-Diagnose - auch zur kurzzeitigen Vorhersage der Krankheitsentwicklung in Frauen mit Verdacht auf Präeklampsie verwenden lässt.

3. Durchführung der Studie

Vor Aufnahme in diese Studie klärt der Prüfarzt ab, ob Sie die Ein- bzw. Ausschlusskriterien für diese Studie erfüllen. Bei Teilnahme an der Studie werden Ihnen im Rahmen von 5 Visiten im Abstand von einer Woche jeweils ca. 4 ml (1-1.5 Teelöffel) Blut abgenommen und 5 ml (2 ml) Spontanurin zur Bestimmung der Präeklampsie-Marker gesammelt. Des Weiteren werden übliche Laborwerte erfasst. Dazu zählen ein Leber- und ein Nierenwert, ein Wert über Blutgerinnung und über Hämolyse. Falls Schwangerschaftskomplikationen auftreten sollten, werden zusätzliche Blut- und Urinproben im Rahmen weiterer Visiten gesammelt. Zusätzlich werden noch Daten über die Geburt, den Gesundheitszustand des Neugeborenen und Ihren

Gesundheitszustand nach der Geburt erhoben. Sollte es Ihnen nicht möglich sein, das Krankenhaus für eine weitere Visite nach der Entbindung aufzusuchen, können die erforderlichen Daten auch bei Ihrem niedergelassenen Hausarzt/Gynäkologen angefragt werden.

Die Studie wird doppelt-verblindet durchgeführt. Das bedeutet, dass weder der Prüfarzt noch die Patientin während der Studie die Messergebnisse der zwei Tests „sFlt-1“ und „PlGF“ erfährt. Die Studie wird im Universitätsklinikum Charité - Campus Virchow Klinikum, Klinik für Geburtsmedizin, Mittelallee 9, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Deutschland, durchgeführt.

4. Verwendung der Proben

In den pseudonymisierten (= verschlüsselten, siehe Paragraph 10) Proben aller Studienteilnehmer werden die Biomarker, sFlt-1 und PlGF, gemessen. Hierfür werden Ihre Proben dem Studiensponsor (Roche Diagnostics GmbH) übereignet und nach der Analyse in einer zentralen Probenbank für maximal 20 Jahre gelagert. Die Proben werden dabei ausschließlich zu wissenschaftlichen Untersuchungen im Indikationsfeld „Schwangerschaftskomplikationen und daraus resultierende Folgeerkrankungen“ verwendet und nicht kommerziell veräußert. Zu einem späteren Zeitpunkt kann die Versendung in ausgesuchte Messlabors erfolgen, wo die Proben hinsichtlich neuer diagnostischer Parameter untersucht werden können. Solche zusätzliche Untersuchungen werden ausschließlich zur Bewertung neu entwickelter labordiagnostischer Tests im Indikationsfeld „Schwangerschaftskomplikationen und daraus resultierende Folgeerkrankungen“ durchgeführt. Eine Gewinnung, Lagerung oder Analyse von Erbgut tragenden Nukleinsäuren (DNA) aus den Blutzellen wird nicht vorgenommen. Bei Widerruf Ihrer Studienteilnahme können Sie jederzeit die Vernichtung Ihrer Proben beantragen.

5. Pflichten des Studienteilnehmers und des Prüfarztes

Sie werden gebeten, sich während der gesamten Studiendauer an folgende Anweisungen zu halten:

- Voraussetzung für die Studienteilnahme ist, dass Sie die fünf Termine am Studienzentrum einhalten können.
- Sie müssen den medizinischen Anweisungen Ihres Prüfarztes folgen und sich an den Studienplan halten.
- Falls Sie sich im Rahmen eines medizinischen Notfalles einer medizinischen Behandlung unterziehen, so ist der Prüfarzt, der die klinische Studie durchführt, unverzüglich davon in Kenntnis zu setzen.
- Sie müssen den Prüfarzt über die gleichzeitige Behandlung bei einem anderen Arzt und über die Einnahme von Arzneimitteln informieren. Zu den Arzneimitteln gehören auch alle selbstgekauften, ohne ärztliches Rezept erhältliche und/oder alternativmedizinische Präparate (Kräuter, Pflanzen, homöopathische und spagyrische Essenzen = spezielle Pflanzenessenzen, asiatische Heilmittel, Speziallebensmittel und Vitamine).
- Stellen Sie während der klinischen Studie gesundheitliche Probleme oder andere Schäden fest, welche Sie im Zusammenhang mit der Studie sehen, müssen Sie unverzüglich mit dem verantwortlichen Arzt (Dr. Stefan Verlohren, Tel.: +49 30 9406 3894) Kontakt aufnehmen. Dieser ist über die geltende Gesetzgebung informiert und wird für Sie die notwendigen Schritte einleiten.

- Sie sind damit einverstanden, dass Ihr niedergelassener Hausarzt/Gynäkologe vom Studienpersonal bei Bedarf kontaktiert wird. Diese Kontaktaufnahme dient ausschließlich dazu, Informationen über die Geburt, den Gesundheitszustand des Neugeborenen und Ihren Gesundheitszustand zu erhalten.

6. Persönlicher Nutzen und Kosten

Durch die Teilnahme an dieser Studie werden Sie zunächst keinen persönlichen gesundheitlichen Nutzen haben. Die Ergebnisse der Studie können aber möglicherweise dazu beitragen, künftig die Diagnose und kurzzeitige Vorhersage einer Präeklampsie zu verbessern. Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie und Ihre Krankenkasse keine zusätzlichen Kosten. Für Ihre Teilnahme an dieser Studie erhalten Sie pro Visite eine Aufwandsentschädigung in Form von Einkaufsgutscheinen in Höhe von 20 Euro.

7. Risiken

Es besteht für Sie kein Risiko bei der Studienteilnahme, außer dem üblichen Risiko einer Blutentnahme. Für die Blutentnahme werden ausschließlich zugelassene CE-gekennzeichnete Blutentnahmesysteme verwendet.

In sehr seltenen Fällen kann es im Rahmen einer Blutabnahme zu Komplikationen wie Nachblutungen, Gerinnungen, blaue Flecke (Hautblutung), Nervenverletzungen, versehentlichen Arterienverletzungen und/oder Infektionen kommen. Die geringe Menge des entnommenen Blutes kann als solches keine Blutarmut hervorrufen.

8. Deckung von Schäden und Versicherungsschutz

Für alle Studienteilnehmer besteht eine Probandenversicherung bei folgender Versicherung

Zurich Insurance plc NfD (Niederlassung für Deutschland)

Somsstrasse 27-37, D-60486 Frankfurt

Telefon: +49 (0)69-7115-0

Fax: +49 (0)69-7115-3358

Versicherungsnummer:

801.380.025.704

(Ansprechpartner bei Roche Diagnostics : Frau Andrea Fronius

Telefon: +49 (0)621 759 2407 Fax: +49 (0)621 759 6292)

Die Versicherungsbestätigung und die Versicherungsbedingungen werden Ihnen durch den Prüfarzt ausgehändigt.

Je versicherte Person bilden EUR 500.000,00 die Höchstgrenze für die Leistungen des Versicherers.

Bei Verdacht auf einen studienbedingten Gesundheitsschaden sind Sie verpflichtet, dies unverzüglich direkt der Versicherung sowie dem Prüfarzt mitzuteilen. Sofern der Prüfarzt in Ihrem Auftrag die Versicherung informiert, erhalten Sie eine Kopie der Meldung..

Im Schadensfall sind Sie verpflichtet, bei der Aufklärung mitzuwirken. Im Schadensfall ist dem Versicherer zudem auf Verlangen Zugang zu den Patientendaten zu gewähren unter strikter Wahrung der Vertraulichkeit. Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zum Studienzentrum nicht unfallversichert sind.

9. Unfreiwilliger Studienabbruch

Ihre Teilnahme an dieser Studie kann durch den Prüfarzt oder den Studiensponsor abgebrochen werden. Folgende Gründe können dazu führen:

- Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar.
- Sie halten sich nicht an die Studienanweisungen.
- Die gesamte klinische Studie wird abgebrochen.

Es entstehen für Sie aber im Falle eines Studienabbruchs keine Nachteile für die weitere medizinische Betreuung.

10. Erklärungen zum Datenschutz

In dieser Studie werden persönliche Daten von Ihnen erfasst und von Ihrem Prüfarzt in der Prüfstelle geführt. Die persönlichen Daten werden pseudonymisiert das heißt, dass Nummerncodes verwendet werden, ohne Nennung Ihres Namens oder anderer personenbezogener Daten, die unmittelbar Rückschlüsse auf Ihre Person zulassen, wie z.B. Ihre Initialen oder Ihre Adresse. Die persönlichen Daten sind nur Fachleuten zur wissenschaftlichen Auswertung zugänglich.

Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen persönlichen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:

- a) an den Sponsor oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung,
- b) im Falle schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: an den Sponsor und die zuständige Bundesoberbehörde, sowie ggf. an die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes, in denen die Leistungsbewertungsprüfung ebenfalls durchgeführt wird.

Die Aufbewahrung der Prüfbögen mit den pseudonymisierten Daten beim Hersteller erfolgt für die Dauer von 5 Jahren nach Beendigung der Leistungsbewertungsprüfung.

Sie können Auskunft über die Sie betreffenden Daten erhalten, sofern dies nicht aufgrund einer zwischenzeitlich vorgenommenen Löschung der identifizierenden Merkmale und Kennwörter zur Entschlüsselung technisch unmöglich ist. Bitte wenden Sie sich in diesem Fall an den Prüfer oder den Sponsor. Unrichtig verarbeitete Daten, die Sie betreffen, werden auf Ihren Wunsch hin korrigiert.

Die zuständigen Fachleute des Sponsors können im Rahmen eines sogenannten Monitorings oder Audits die Durchführung der Studie überprüfen. Diese, sowie im Rahmen von Inspektionen auch Mitglieder der zuständigen Behörden oder der Versicherer im Falle eines Schadenfalles, können Einsicht in Ihre Originaldaten nehmen. Ebenso kann die zuständige Ethikkommission Einsicht in die Originaldaten nehmen. Während der ganzen Studie und bei den

erwähnten Kontrollen wird die Vertraulichkeit strikt gewahrt. Ihr Name wird in keiner Weise in Rapporten oder Publikationen, die aus der Studie hervorgehen, veröffentlicht. Gegen unbefugten Zugriff sind die Daten gesichert. Eine Entschlüsselung der pseudonymisierten Daten erfolgt nur unter bestimmten vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

11. Neue Erkenntnisse

Der Prüfarzt informiert Sie über alle neuen Erkenntnisse, die den Nutzen oder die Sicherheit der Studie und somit Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie beeinflussen können. Sie werden diese Informationen schriftlich erhalten.

12. Ansprechpartner bei weiteren Fragen

Bei Unklarheiten, Notfällen, unerwarteten oder unerwünschten Ereignissen, die während der Studie auftreten, können Sie sich jederzeit an die untenstehende Kontaktperson wenden:

Prüfarzt: **Dr. Stefan Verlohren, Tel.: +49 30 9406 3894**

Charité, Campus Virchow Klinikum, Klinik für Geburtsmedizin
Mittelallee 9, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin,
Tel.: +49 30 450 564072, Fax: +49 30 450 564 901

Sie können sich bezüglich der Teilnahme gerne nochmals mit einer Person Ihres Vertrauens oder Ihrem Hausarzt beraten. Der Inhalt der Studie ist jedoch vertraulich und wir bitten Sie, keine Informationen an Dritte, außerhalb des hier genannten Personenkreises, weiterzugeben.