

Der sFlt-1/PIGF-Quotient: Biomarker zur Diagnose und Vorhersage der Präeklampsie

Wissenschaftliche Sitzung der
Gesellschaft für Gynäkologie
und Geburtshilfe in Berlin

17.01.2018

PD Dr. med. Stefan Verlohren
Klinik für Geburtsmedizin
Charité Universitätsmedizin Berlin



Diagnostischer „Gold-Standard“



vs. klinisches Dilemma

Erfüllt der Gold-Standard seinen Zweck?

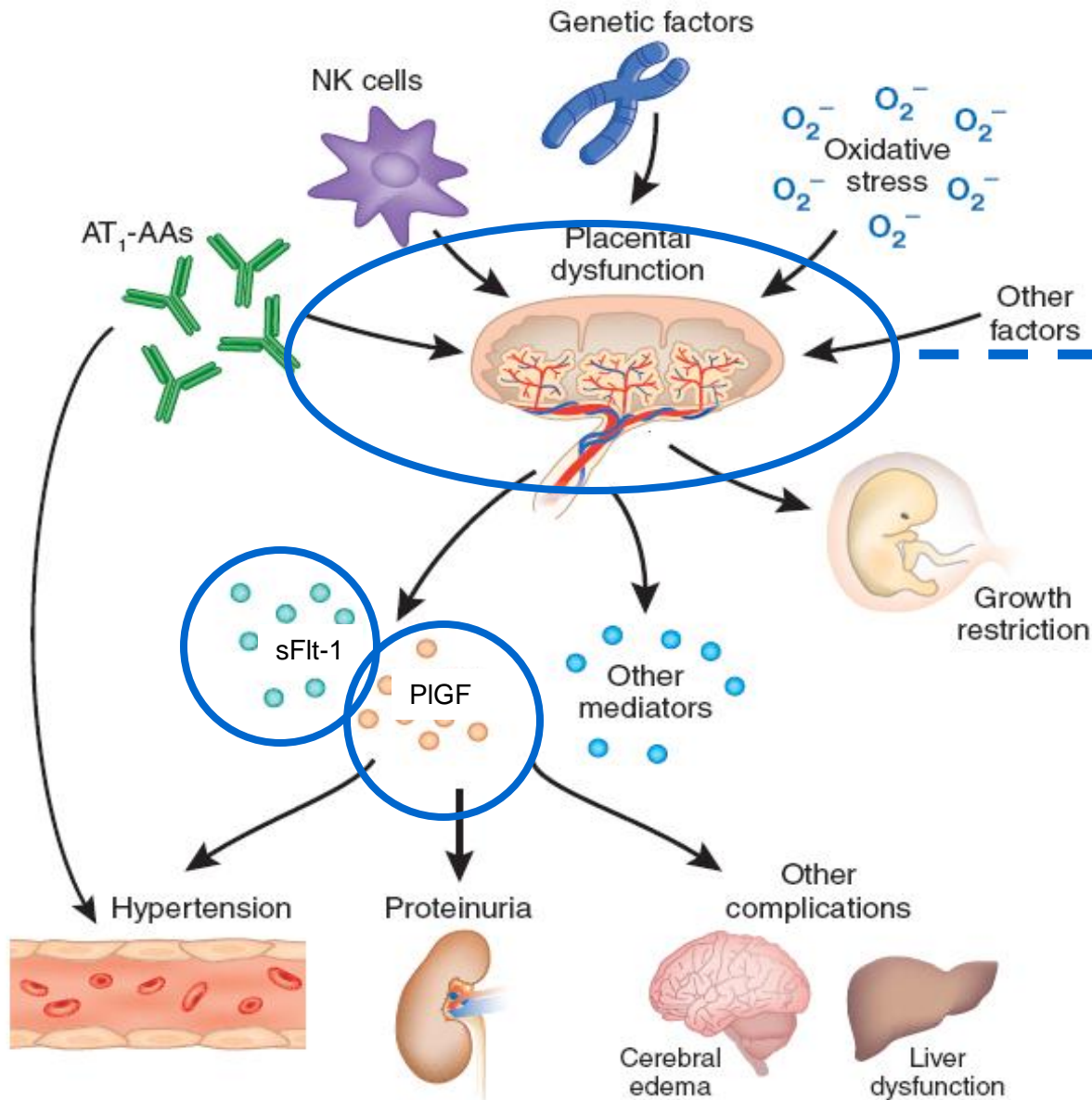
Prediction of Adverse Outcomes by Common Definitions of Hypertension in Pregnancy

JUN ZHANG, PhD, MD, MARK A. KLEBANOFF, MD, MPH, AND
JAMES M. ROBERTS, MD

Obstet Gynecol 2001;97:261–7.

Definition	Antepartum + intrapartum BP				
	Incidence*		Subjects with proteinuria**		
	% Gestational hypertension	% Preeclampsia / eclampsia	% Sensitivity	% Specificity	% PPV
ACOG ¹ BP \geq 140/90 mmHg on two occasions	30	5.6	74	43	20
International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy ² Diastolic BP \geq 90 mmHg on two occasions or \geq 110 mmHg on one occasion	25	5.1	68	48	19

Gibt es neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie?

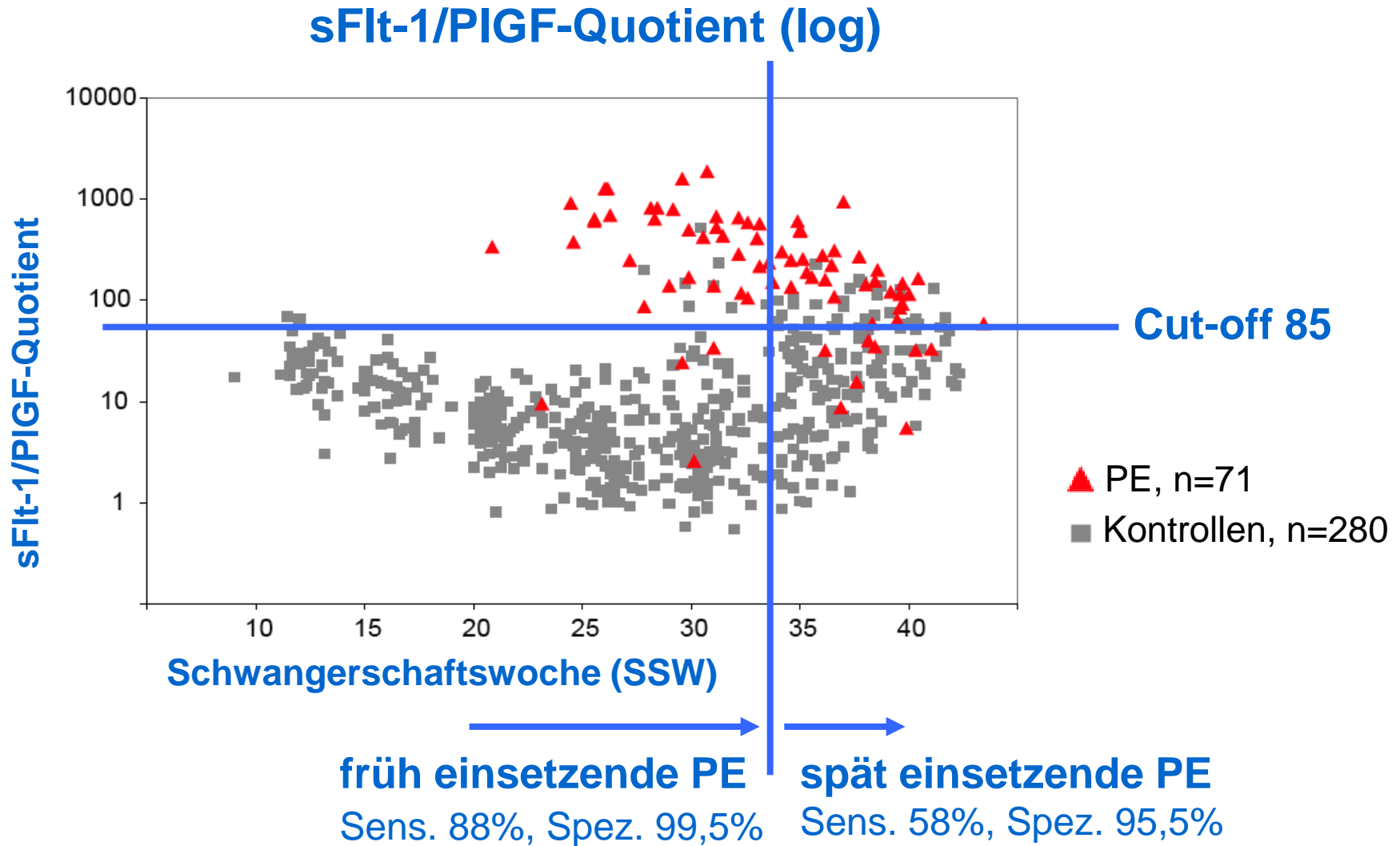


Ursache:
1. und frühes
2. Trimenon

Folgen:
spätes 2. und
3. Trimenon

- PE
- IUGR
- Frühgeburt
- Plazentalösung
- IUFT

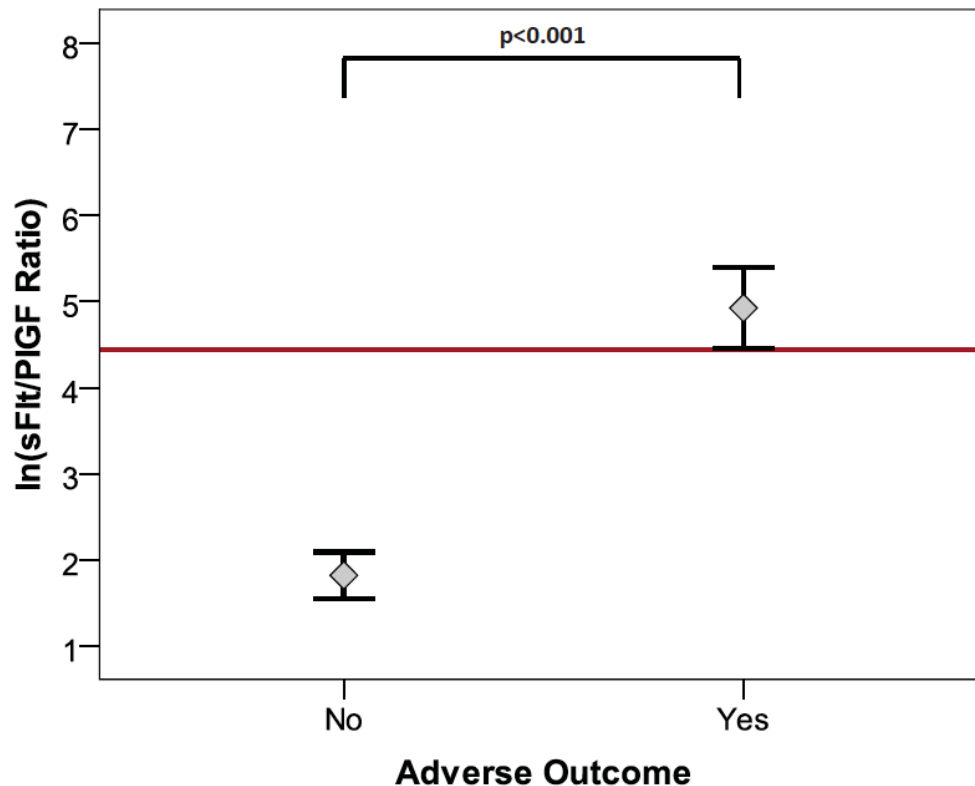
Diagnose der PE mit dem sFlt-1/PIGF-Quotienten



Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes in Women with Suspected Preeclampsia

2012

Sarosh Rana, Camille E. Powe, Saira Salahuddin, Stefan Verlohren, Frank H. Perschel, Richard J. Levine, Kee-Hak Lim, Julia B. Wenger, Ravi Thadhani and S. Ananth Karumanchi



Prospektive Studie, n=616

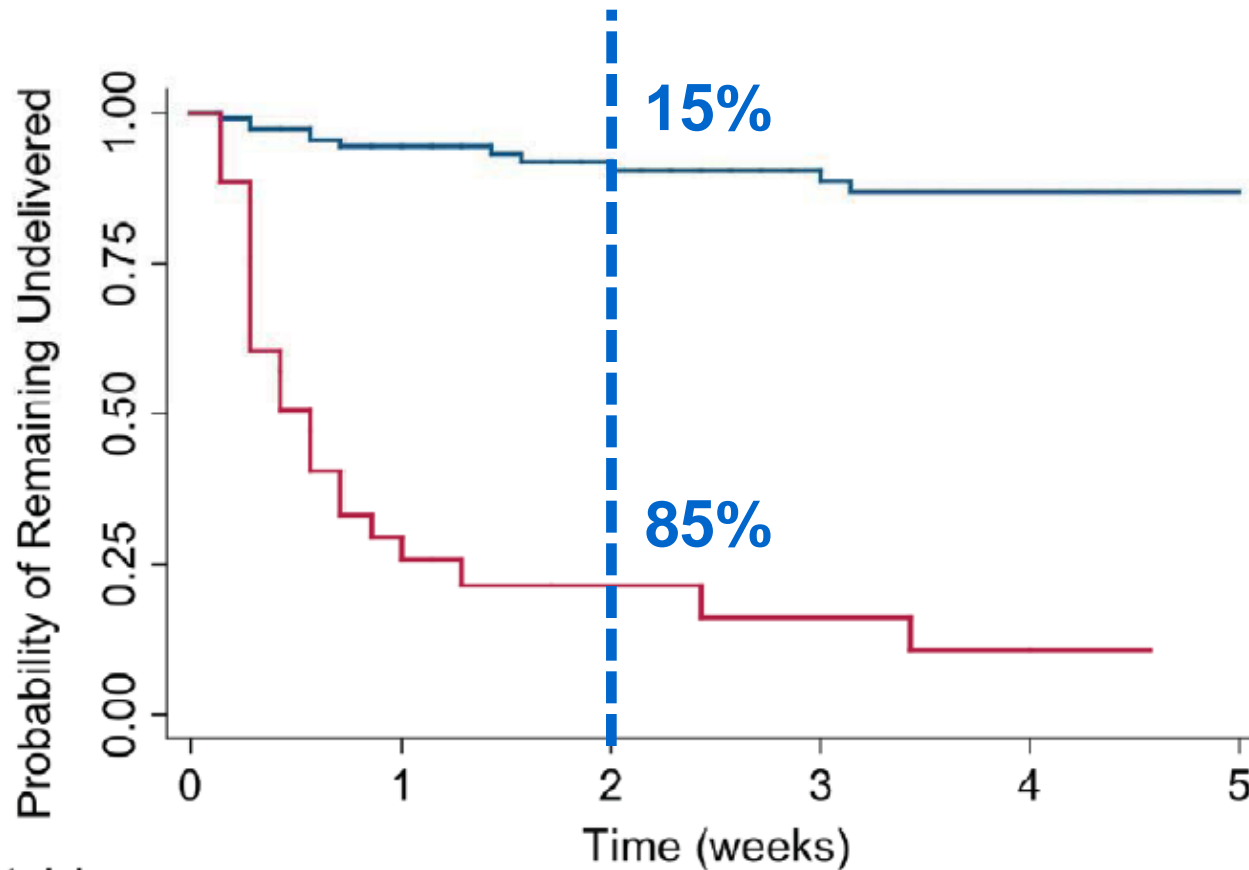
Patienten mit klinischem V.a. Präeklampsie

Endpunkt: Auftreten von mütterlichen und/oder kindlichen Präeklampsie-assoziierten Komplikationen (=schwere Präeklampsie)

Der sFlt-1/PIGF-Quotient und PE-assoziierte Komplikationen

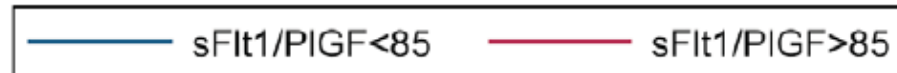
All patients included	Predictors	Median (25 th -75 th centile)		AUC (95% CI)
		No adverse outcome	Adverse outcome	
All Subjects	sFlt1 (pg/ml)	2,999 (1,963 - 4,958)	5,708 (3,251 - 9,003)	0.72 (0.68, 0.76)
	PIGF (pg/ml)	278 (155 - 538)	124 (70 - 228)	0.74 (0.70, 0.78)
	sFlt1/PIGF ratio	11 (4 - 29)	47 (16 - 112)	0.76 (0.72, 0.80)
<34 Weeks	sFlt1 (pg/ml)	2,102 (1,465 - 3,030)	10,399 (4,410 - 15,648)	0.87 (0.81, 0.94)
	PIGF (pg/ml)	440 (180 - 761)	51 (25 - 119)	0.87 (0.81, 0.93)
	sFlt1/PIGF ratio	4 (2 - 14)	226 (50 - 547)	0.89 (0.83, 0.95)

Der sFlt-1/PIGF-Quotient und Schwangerschaftsdauer



Number at risk

sFlt1/PIGF < 85	118	89	66	53	41	32
sFlt1/PIGF > 85	35	8	4	3	2	0



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 7, 2016

VOL. 374 NO. 1

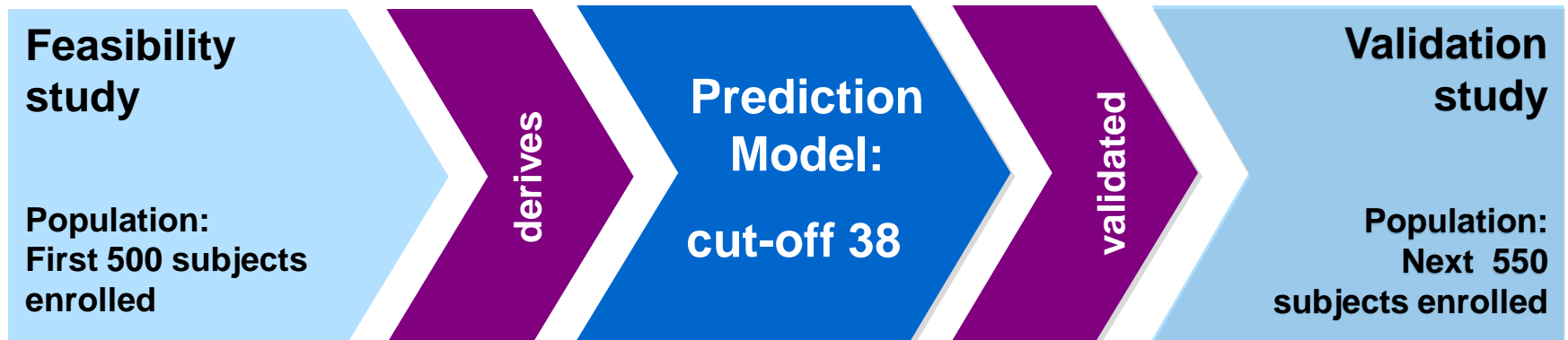
Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia

Harald Zeisler, M.D., Elisa Llurba, M.D., Ph.D., Frederic Chantraine, M.D., Ph.D., Manu Vatish, M.B., Ch.B., D.Phil.,
Anne Cathrine Staff, M.D., Ph.D., Maria Sennström, M.D., Ph.D., Matts Olovsson, M.D., Ph.D.,
Shaun P. Brennecke, M.B., B.S., D.Phil., Holger Stepan, M.D., Deirdre Allegranza, B.A., Peter Dilba, M.Sc.,
Maria Schoedl, Ph.D., Martin Hund, Ph.D., and Stefan Verlohren, M.D., Ph.D.

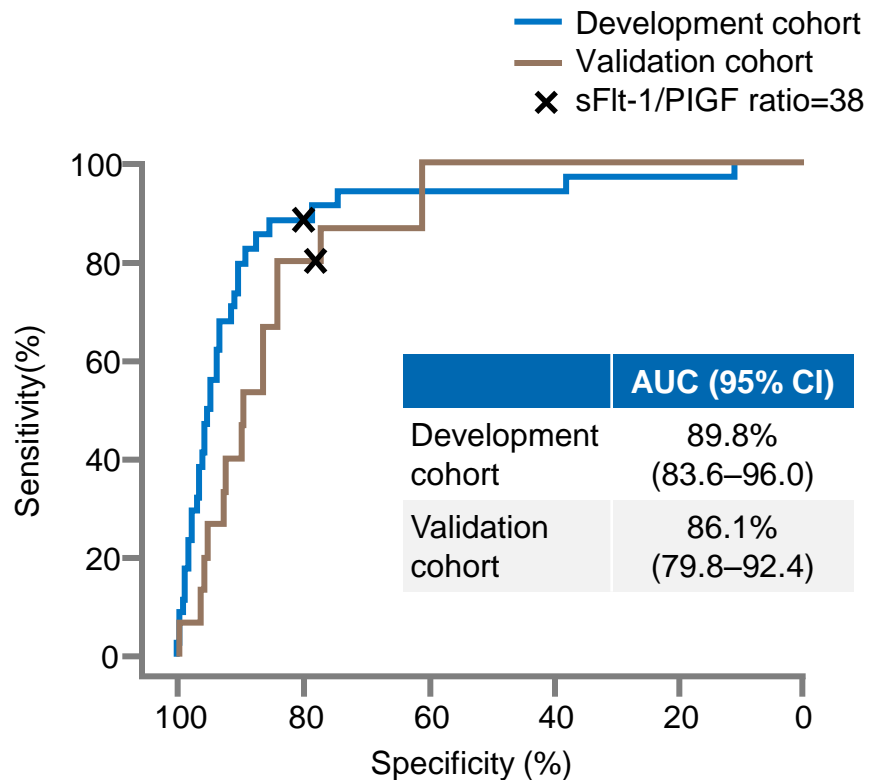
- **Prospektive Multicenterstudie**
- **Patientinnen mit klinischem *V.a. Präeklampsie* oder pathol. Uterinen Doppler in 24+0 – 36+6 SSW**
- **Evaluation der Vorhersagegenauigkeit des sFlt-1/PlGF-Quotienten zum Ausschluss PE u/o PE-bedingten Komplikationen**

PROGNOSIS Datenanalyse

- n = 1.273 Schwangere mit **V.a. Präeklampsie in 24+0 – 36+6 SSW** eingeschlossen, n = 1.050 ausgewertet
- Für den primären Endpunkt (rule out 1 W / rule in 4 W) wurde ein **Trennwert-basiertes** Prädiktionsmodell zuerst **berechnet** (“feasibility”) und dann **validiert** (“validation”)

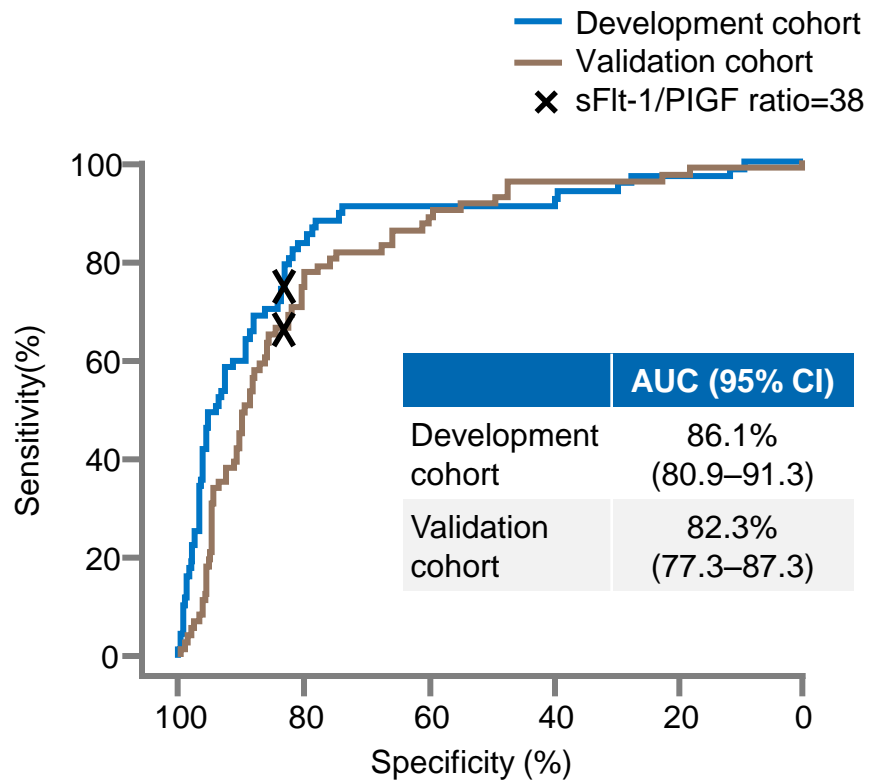


Trennwert 38 - Vorhersagegenauigkeit „Ausschluss PE“ für den Zeitraum 1 Woche



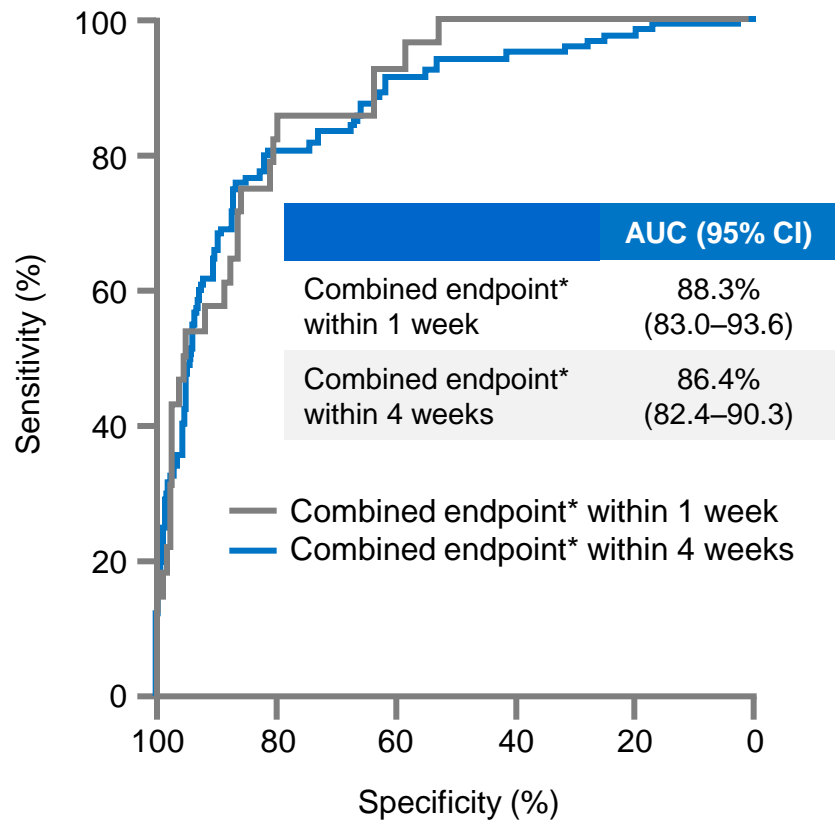
Ausschluss PE = sFlt-1/PIGF-Quotient < 38	
NPV	99.3 (97.9–99.9)
Sens.	80.0 (51.9–95.7)
Spez.	78.3 (74.6–81.7)

Trennwert 38 - Vorhersagegenauigkeit „Einschluss PE“ für den Zeitraum 4 Wochen



Einschluss PE = sFlt-1/PIGF-Quotient > 38	
PPV	36.7 (28.4–45.7)
Sens.	66.2 (54.0–77.0)
Spez.	83.1 (79.4–86.3)

Trennwert 38 - Vorhersagegenauigkeit „Einschluss PE und/oder PE-bedingte Komplikationen“



Zeitraum 1 Woche

NPV	98.5% (96.9–99.5)
PPV	18.5% (12.0–26.6)
Sens.	78.6% (59.0–91.7)
Spez.	80.8% (77.0–84.1)

Zeitraum 4 Wochen

NPV	90.1% (86.8–92.8)
PPV	65.5% (56.3–74.0)
Sens.	65.5% (56.3–74.0)
Spez.	90.1% (86.8–92.8)

Zusammenfassung: Prädiktion der Präeklampsie

Interpretation

Konsequenz

**Präeklampsie mit drohenden
Komplikationen**
Sensitivität 88%
Spezifität 99,5%

Klinikvorstellung

85

**Hohes Risiko für Präeklampsie
und/oder Komplikationen**
PPV 36,7% für 4 Wochen (PE)
PPV 65,5% für 4 Wochen (PE u/o
Komplikationen)

**Verlaufskontrolle in
1 Woche**

38

Ausschluss Präeklampsie
NPV 99,3% für 1 Woche
NPV 94,8% für 4 Wochen

**Verlaufskontrolle in
4 Wochen**

Perspektive:



+ sFlt-1/PlGF-Quotient

Re-evaluation des „Gold-Standards“

Vielen Dank an:

- die Kraatz-Preis-Jury
- Professor Henrich
- das Team der Kliniken für
Geburtsmedizin der Charité
- die AG Präeklampsie

stefan.verlohren@charite.de

Telefon: (030) 450 664 445



Endpunkte

Variable	All	Presenting at <34 Weeks' Gestation
n	616	176
At 2 wk after presentation, n (%)		
Any hypertensive disorder	449 (72.9)	128 (72.7)
Chronic HTN	98 (15.9)	43 (24.4)
Gestational HTN	173 (28.1)	29 (16.5)
Preeclampsia	178 (28.9)	56 (31.2)
Any adverse outcome	268 (43.5)	59 (33.5)
HTN+abnormal LFTs/platelets	25 (4.1)	15 (8.5)
HTN+DIC	2 (0.3)	2 (1.1)
HTN+abruption	9 (1.5)	5 (2.8)
HTN+pulmonary edema	2 (0.3)	2 (1.1)
HTN+eclampsia	1 (0.2)	1 (0.6)
Indicated delivery	262 (42.5)	57 (32.4)
FGR/abnormal UA Doppler	25 (4.1)	12 (6.8)
Fetal death	2 (0.3)	2 (1.1)
Neonatal death	2 (0.3)	2 (1.1)

Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile

Hypertens Pregnancy, 2013

Sarosh Rana,¹ William T. Schnettler,¹ Camille Powe,²
Julia Wenger,³ Saira Salahuddin,¹ Ana Sofia Cerdeira,^{4,5}
Stefan Verlohren,⁶ Frank H. Perschel,⁷ Zoltan Arany,⁴
Kee-Hak Lim,⁸ Ravi Thadhani,³ and S. Ananth Karumanchi^{1,4,9}

Outcome	Non-angiogenic PE (S/P ratio <85)	Angiogenic PE (S/P ratio ≥85)	p Value
N	46	51	
Elevated LFTs and low plts	0.0 (0)	12 (23.5)	0.0004*
Abruption	0.0 (0)	5 (9.8)	0.03*
Pulmonary edema	0.0 (0)	2 (3.9)	0.17
Eclampsia	0.0 (0)	1 (2.0)	0.34
SGA	0.0 (0)	9 (17.7)	0.003*
Fetal/neonatal death	0.0 (0)	3 (5.9)	0.09
Composite adverse outcome	0.0 (0)	27 (52.9)	<0.0001*

„Nicht-angiogene“ Präeklampsie – eine „benigne Variante“?

Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen

Überwachung

- zur Diagnostik



aktiv die

PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia

NICE has assessed placental growth factor (PIGF)-based testing to help diagnose pre-eclampsia in women suspected of having the condition, so that the NHS can decide whether to use these products.

PIGF is a hormone that helps new blood vessels to grow in the placenta. In pre-eclampsia, PIGF levels can be very low. PIGF-based tests measure the PIGF levels in the mother's blood. Women with pre-eclampsia need monitoring in hospital.

NICE has said that in women, whom doctors think may have pre-eclampsia and who are between 20 weeks and 34 weeks plus 6 days' gestation, the Triage PIGF test and the Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio with other diagnostic tests and follow-up checks:

- can be used in the NHS to help doctors decide that they do not have pre-eclampsia
- show promise in helping doctors to decide that they do have pre-eclampsia, but there was not enough evidence to recommend that these tests are used in the NHS.

NICE did not recommend the DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test or the BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio because more evidence is needed.