thermoscientific

La gestione della Pre-eclampsia con i biomarcatori

PlGF e sFlt-1 dopo la 20ª settimana di gestazione permettono di ottimizzare la diagnosi della pre-eclampsia e la prognosi di eventi avversi in gravidanza.

ThermoFisher SCIENTIFIC

La gestione della pre-eclampsia con i biomarcatori

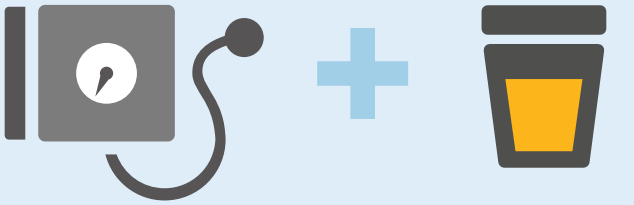
Miglioramento degli strumenti diagnostici per la valutazione della pre-eclampsia

La pre-eclampsia è un disordine progressivo correlato alla gravidanza, con gravi complicazioni per la madre ed il bambino. È necessaria una diagnosi tempestiva per prevenire morbidità e mortalità materna e fetale.
In assenza di una terapia specifica diversa dal parto, il principale obiettivo del monitoraggio frequente della paziente è individuare un deterioramento nelle condizioni della paziente stessa, e contrastare il rischio materno e fetale.

Il **10%** delle donne incinte mostra segni aspecifici e sintomi di pre-eclampsia

Solo **un quinto di loro** sta in realtà sviluppando la pre-eclampsia[1]

La diagnostica standard per la pre-eclampsia …



Pressione sanguigna **Proteinuria**

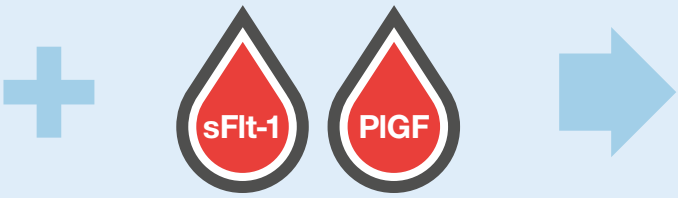
Il "gold standard" per la diagnosi di pre-eclampsia – valutazione della pressione sanguigna più proteinuria – non assicura che una **bassa sensibilità e specificità** riguardo all'origine della malattia e alla predizione degli eventi avversi materni e perinatali.[2,3]

La determinazione nel siero di sFlt-1 e PlGF aggiunge un significativo vantaggio clinico alle procedure standard

La determinazione dei biomarcatori sFlt-1 (FMS-like Tirosina Chinasi solubile) e PlGF (Fattore di Crescita Placentare) nel sangue materno ha dimostrato di migliorare significativamente la stratificazione del rischio tra le donne che si presentano per la valutazione della pre-eclampsia.

L'alta sensibilità dei test Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S™ sFlt-1 KRYPTOR™ e Thermo Scientific B·R·A·H·M·S PlGF plus KRYPTOR permette di rilevare i livelli sierici di entrambi i biomarcatori in modo affidabile durante la gravidanza e migliorare quindi la gestione della pre-eclampsia.

… migliorata significativamente dalla misurazione nel siero di sFlt-1 e PlGF



Biomarcatori

- **Distinguere chiaramente** tra pre-eclampsia ed altre forme di disturbi ipertensivi[4,5]
- **Prognosi affidabile** di esiti avversi in donne con sospetta pre-eclamspia[5,6]
- **Offrire potenziali** risparmi nei costi ospedalieri e nell'uso di risorse[7]

La misurazione di sFlt-1 e PlGF a partire dalla metà della gravidanza in donne con sospetta pre-eclampsia rende più efficace la valutazione delle pazienti, per una migliore gestione e una migliore assistenza.

Diagnosi e prognosi di eventi avversi associati alla pre-eclampsia

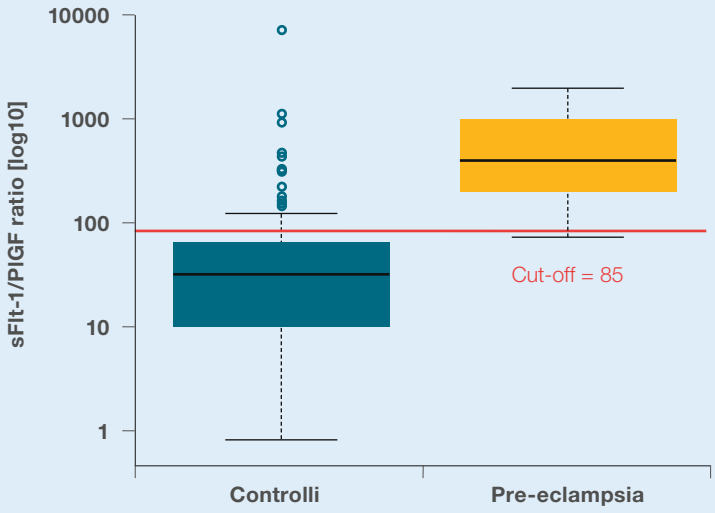
Il valore aggiunto dei biomarcatori sFlt-1/PlGF

Una diagnosi di pre-eclampsia ottimizzata con il rapporto sFlt-1/PlGF

Molti studi hanno dimostrato il vantaggio aggiuntivo del rapporto sFlt-1/PlGF nella diagnosi di pre-eclampsia:

- Nelle donne che presentano ipertensione, **il rapporto sFlt-1/ PlGF può distinguere tra quelle che svilupperanno pre-eclampsia e quelle con ipertensione cronica o gestazionale**. Le donne con pre-eclampsia hanno un rapporto sFlt-1/PlGF significativamente più elevato rispetto a donne con altri disturbi ipertensivi.[4,5]
- Aggiungere il rapporto sFlt-1/PlGF alla misura ecografica Doppler **migliora la sensibilità e la specificità** nella diagnosi di pre-eclampsia rispetto alla sola misurazione Doppler.[8]
- La misura dei livelli di sFlt-1 e PlGF nel siero materno, a partire dalla metà della gravidanza, **può confermare la diagnosi di pre-eclampsia**, grazie al rapporto sFlt-1/ PlGF che ha una capacità diagnostica superiore rispetto ai singoli biomarcatori da soli.[8,9]

Quindi il rapporto sFlt-1/PlGF è un potente strumento di valutazione in più per confermare o escludere la diagnosi di pre-eclampsia



PlGF e sFlt-1 sono stati determinati sul KRYPTOR in parallelo su campioni di donne con un normale decorso di gravidanza e pazienti con pre-eclampsia. Al cut-off di 85 per il rapporto sFlt-1/PlGF, è stata calcolata una sensibilità del 95% e una specificità dell'84% per la diagnosi di pre-eclampsia.
Gli ultimi studi mostrano prestazioni cliniche identiche ed un'elevata accuratezza nella diagnosi di pre-eclampsia quando si applicano i cut-off pubblicati di recente utilizzando il rapporto sFlt-1/PlG su KRYPTOR.[6,10,11]

Più è alta la sensibilità di un test, più donne con pre-eclampsia saranno identificate correttamente e potranno essere indirizzate verso un monitoraggio più mirato.

Figura 1 Ottimizzazione della dignosi di pre-eclampsia con il rapporto sFlt-1/PlGF[12]

Prognosi di eventi avversi con il rapporto sFlt-1/PlGF

Studi recenti dimostrano che **donne con successivi eventi avversi di qualsiasi natura** in aggiunta all'ipertensione hanno un rapporto sFlt-1/PlGF significativamente più elevato rispetto a donne che non li hanno, specialmente quando si presentano prima della 34a settimana. (Figura 2).[5,6]

Donne che hanno dovuto partorire entro le due settimane successive avevano un rapporto sFlt-1/PlGF significativamente più alto rispetto alle donne che hanno potuto continuare la gravidanza (Figura 3).[5,6]

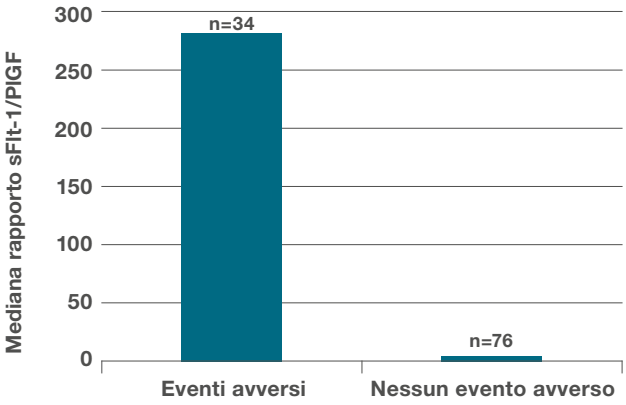


Figura 2 Previsione di eventi avversi con il rapporto sFlt-1/PlGF nelle donne con gestazione < 34 settimane.[6]

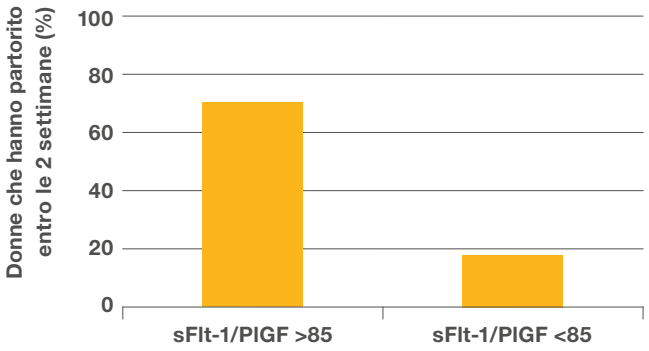


Figura 3 Previsione della durata della gravidanza con il rapporto sFlt-1/PlGF nelle donne con gestazione < 34 settimane.[6]

Il rapporto sFlt-1/PlGF è anche un potente strumento di previsione per successivi eventi avversi materni e fetali in donne alle quali è già stata diagnosticata la pre-eclampsia e può aiutare nelle decisioni cliniche.

Il ruolo dei fattori angiogenetici

I livelli dei biomarcatori sono correlati alla gravità della malattia

sFlt-1 e PlGF sono complementari

Sebbene le cause delle pre-eclampsia non siano chiare, è probabile che la sindrome inizi da uno squilibrio di fattori angiogenici secreti dalla placenta che inducono una disfunzione endoteliale.

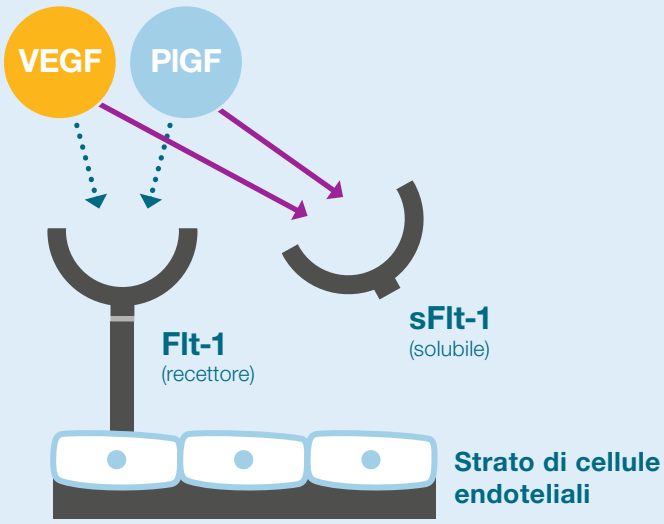


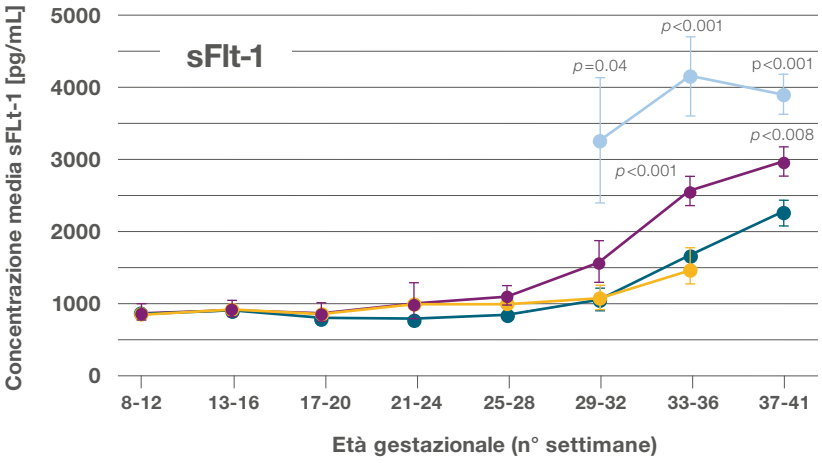
Figura 4 sFlt-1 agisce come un potente antagonista di PlGF e VEGF, aderendo al dominio di legame del recettore, impedendo quindi l'interazione con i recettori endoteliali e inducendo una disfunzione endoteliale

sFlt-1 è una forma troncata del recettore VEGF Flt-1, che circola liberamente nel sangue. sFlt-1 è prodotto nella placenta e secreto nella circolazione sanguigna, dove si lega a VEGF e PlGF con alta affinità neutralizzando i loro effetti.[8]

PlGF appartiene alla famiglia di fattori di crescita vascolari endoteliali (VEGF), promuove la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali e induce permeabilità endoteliale.[13]

⇢ Trasduzione del segnale (fisiologica)

→ Inibizione della trasduzione del segnale



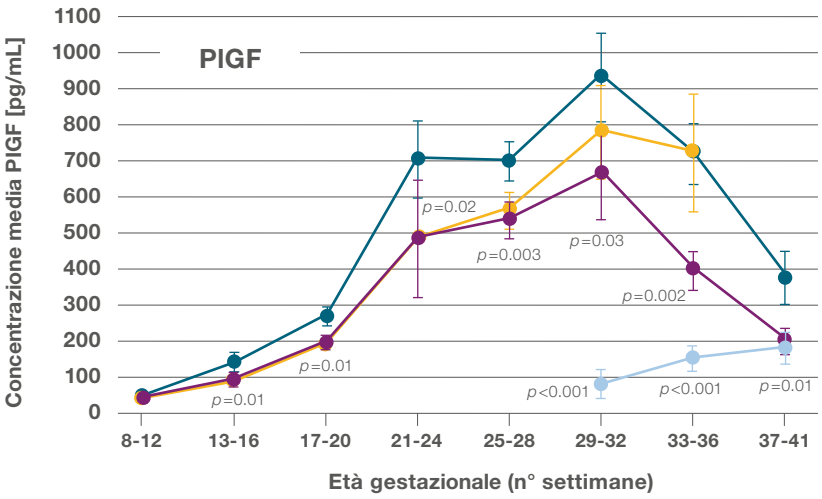
Fattori angiogenici durante la gravidanza

Gravidanza normale

Durante la gravidanza, i livelli di sFlt-1 sono stabili fino alla 20-24ª settimana, poi aumentano costantemente fino al parto. Al contrario, i livelli di PlGF aumentano progressivamente nel primo e secondo trimestre e diminuiscono verso il termine della gravidanza.[13]

Gravidanza pre-eclamptica

Nelle donne con pre-eclampsia, i livelli di sFlt-1 sono significativamente aumentati, metre le concentrazioni di PlGF libera circolante sono significativamente diminuite.[13,14] Al contrario della PlGF, dove la differenza tra gravidanze normali e pre-eclamptiche è misurabile durante tutto l'arco della gravidanza, i livelli di sFlt-1 iniziano a differenziarsi solo dopo la ventesima settimana.



- Controlli
- Donne che hanno avuto pre-eclampsia entro le 5 settimane successive
- Donne che hanno avuto pre-eclampsia successivamente alle 5 settimane
- Donne con pre-eclampsia clinica

Figura 5 Media delle concentrazioni di sFlt-1 e PlGF di donne sane e di donne che hanno sviluppato la pre-eclampsia con insorgenza tardiva[13]

Il dosaggio nel siero materno di sFlt-1 e PlGF può differenziare le donne sane dalle donne con pre-eclampsia.[9,15] Cambiamenti nelle concentrazioni dei livelli di sFlt-1 e PlGF riflettono anche la gravità della malattia: l'insorgenza precoce della pre-eclampsia è associata a cambiamenti maggiori rispetto alla sua insorgenza tardiva.[16]

La gestione della pre-eclampsia durante la gravidanza

Miglioramento dell'esito della gravidanza per la madre ed il bambino

Screening al primo trimestre per PIGF e PAPP-A

Lo screening combinato della pre-eclampsia alle settimane 11 - 13+6 può realmente individuare le donne a rischio di sviluppare la pre-eclampsia.

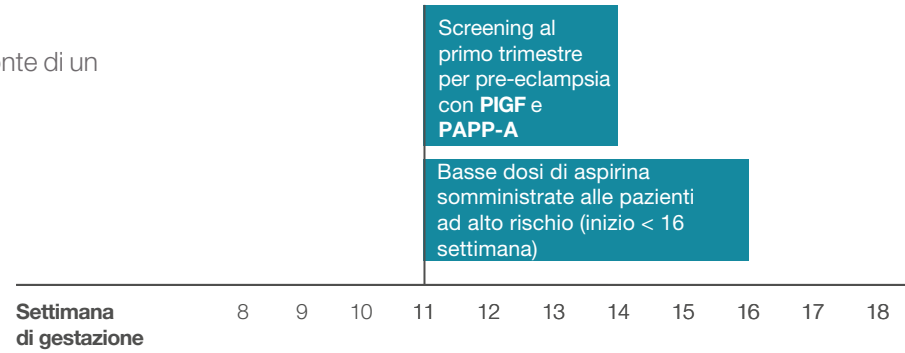
Lo screening combinato del primo trimestre include:

- Misurazione di PIGF e PAPP-A sieriche
- Determinazione della pressione arteriosa media (MAP)
- Doppler delle arterie uterine (UAPI)

che portano ad un indice di rilevamento >90% a fronte di un tasso di falsi positivi del 5%.[17]

Un'identificazione precoce delle donne ad alto rischio permette misurazioni preventive e monitoraggi intensivi.

La somministrazione di basse dosi di aspirina (<150 mg/giorno) alle donne ad alto rischio prima della settimana 16 di gestazione può significativamente ridurre l'incidenza di pre-eclampsia del 50%– 90%.[18,19]



Dati sulla pre-eclampsia

- Disordine multisistemico, che può mettere a rischio la vita, correlato alla gravidanza
- La principale causa di morbilità e mortalità materna e fetale[20,21]
- **Incidenza:** 2-8% delle gravidanze
- **Definizione:** Nuova comparsa di ipertensione e proteinuria >20ª settimana di gestazione in donne normotese[22]
- **HELLP** (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets): Grave variante di pre-eclampsia che si presenta in circa il 20% delle donne sintomatiche; definita da un ulteriore coinvolgimento del fegato e dei fattori della coagulazione[23]
- **Eclampsia:** stadio finale della malattia, associata ad attacchi convulsivi e coma oltre a danni cerebrali, edema cerebrale ed ictus[23]

Rapporto sFlt-1/PlGF: Diagnosi e prognosi degli eventi avversi migliorate

I primi sintomi di pre-eclampsia (ipertensione, proteinuria) si osservano dopo 20 settimane di gestazione.[23]

La diagnosi della pre-eclampsia è difficile, poichè la pre-eclampsia può essere confusa con altre sindromi come l'ipertensione indotta dalla gravidanza.

Con l'introduzione del rapporto sFlt-1/PlGF negli attuali standard diagnostici, la **diagnosi di pre-eclampsia** in una donna sintomatica può essere confermata o esclusa.[2,10,11]

Nelle donne con pre-eclampsia diagnosticata, il rapporto sFlt-1/PlGF è un potente **predittore di successivi eventi avversi materni o fetali** e può essere utile per la successiva gestione della paziente.[5,6]

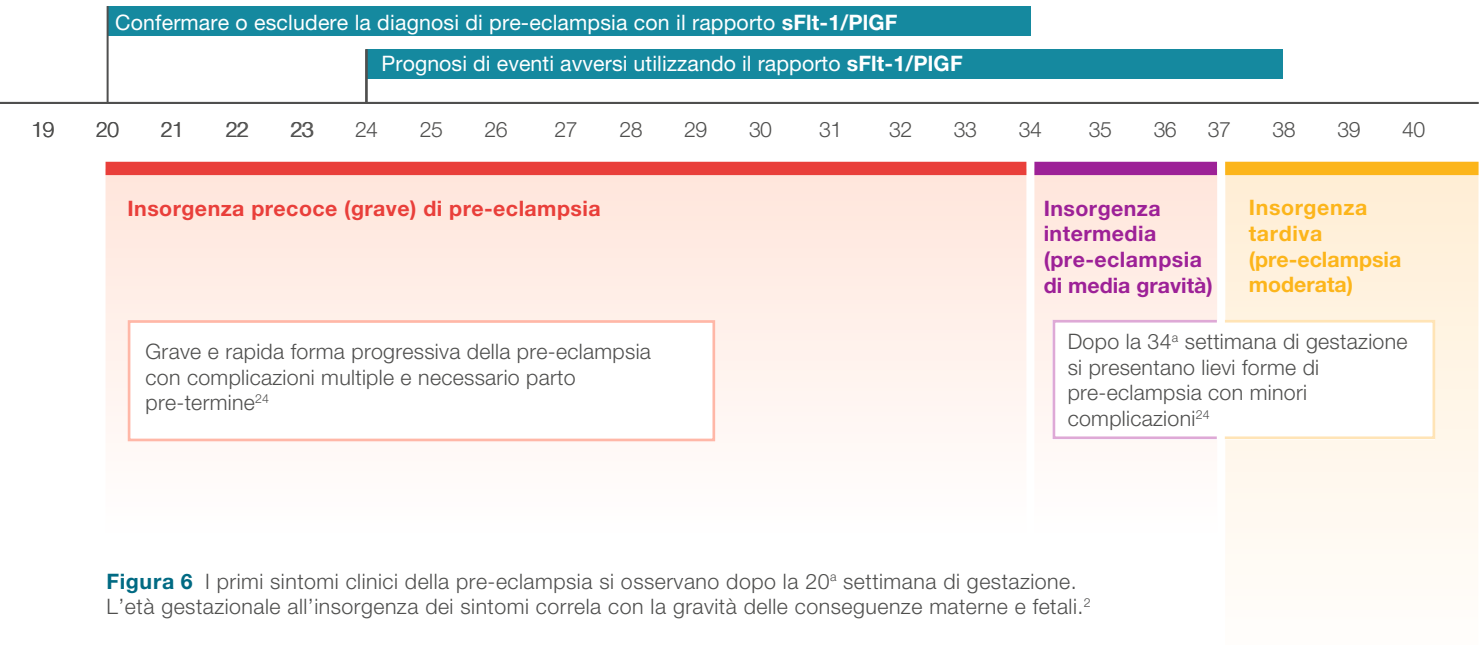


Figura 6 I primi sintomi clinici della pre-eclampsia si osservano dopo la 20ª settimana di gestazione. L'età gestazionale all'insorgenza dei sintomi correla con la gravità delle conseguenze materne e fetali.[2]

Portfolio completo per la pre-eclampsia

Uno screening sicuro per migliorare la diagnosi con B·R·A·H·M·S sFlt-1 e PlGF plus

Thermo Scientific
B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR

Dosaggio automatizzato in immunofluorescenza per la determinazione quantitativa della concentrazione di sFlt-1 (FMS-like Tyrosine Kinase-1 solubile, conosciuto anche come Recettore-1 VEGF) nel siero umano.

- **75 test per kit**
- **9 min. di incubazione**
- **Kit di controlli monoparametrici, 3 livelli**
- **Ampio range di misura: 22-90000 pg/mL**
- **Eccellente precisione**

Con un limite di rilevamento inferiore e superiore di 22 e 90.000 pg/mL B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR rende disponibile tutto il range di misura necessario per un'affidabile **determinazione dei valori clinici di sFlt-1 durante la gravidanza.**

Thermo Scientific
B·R·A·H·M·S PIGF plus KRYPTOR

Dosaggio automatizzato in immunofluorescenza per la determinazione quantitativa della concentrazione di PlGF (Fattore di Crescita Placentare) nel siero umano.
Il saggio è specifico per la determinazione della PlGF-1 umana libera.

- **75 test per kit**
- **29 min. di incubazione**
- **Kit di controlli monoparametrici, 3 livelli**
- **Ampio range di misura: 3.6-7000 pg/mL**
- **Eccellente precisione**

Con un limite di rilevamento di 3.6 pg/mL e un limite superiore di 7000 pg/mL B·R·A·H·M·S PlGF plus KRYPTOR fornisce l'alta sensibilità necessaria per la **determinazione dei livelli di PlGF nel I trimestre**, e un ampio range di misura per determinare in modo **affidabile i valori clinici nel II e III trimestre.**

Precisione eccezionale, veloce e semplice

Thermo Scientific B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS

18 anni di risultati affidabili
18 anni decisioni cliniche sicure

- **Tutte le piattaforme KRYPTOR sono approvate FMF**
- **Utilizzato in routine dalla FMF dal 1999**
- **Eccellente precisione e comprovata stabilità delle mediane**

thermoscientific

I VANTAGGI aggiungendo il rapporto sFlt-1/PlGF nella routine clinica

- **Migliorata accuratezza clinica** nella diagnosi di pre-eclampsia in pazienti sintomatiche
- **Potente strumento di prognosi** per successivi eventi avversi della gravidanza

L'ACCESSO ai dettagli interattivi

Thermo Scientific B·R·A·H·M·S Biomarcatori Portfolio dello Screening Prenatale su KRYPTOR

http://prenatal.world-of-biomarkers.com

Portfolio Biomarcatori per lo Screening Prenatale su Sistemi Thermo Scientific B·R·A·H·M·S KRYPTOR	
B·R·A·H·M·S **AFP** KRYPTOR	Art. no.: 816.075
B·R·A·H·M·S **Free βhCG** KRYPTOR	Art. no.: 809.075
B·R·A·H·M·S **hCG+β** KRYPTOR	Art. no.: 841.050
B·R·A·H·M·S **Inhibin A** KRYPTOR	(in fase di sviluppo)
B·R·A·H·M·S **PAPP-A** KRYPTOR	Art. no.: 866.075
B·R·A·H·M·S **PlGF plus** KRYPTOR*	Art. no.: 859.075
B·R·A·H·M·S **sFlt-1** KRYPTOR*	Art. no.: 845.075
B·R·A·H·M·S **uE3** KRYPTOR**	Art. no.: 803.075
B·R·A·H·M·S **Fast Screen pre I plus Software**	Art. no.: 105750

* Disponibile su KRYPTOR compact PLUS
** Disponibile su KRYPTOR and KRYPTOR compact PLUS

Referenze

1. Milne et al. BMJ 2009; 339: b3129
2. Verlohren et al.Clin Sci 2012; 122 (2): 43-52
3. Zhang et al. Obstet Gyneol 2001; 97: 261-7
4. Verlohren et al. Am J Obstet Gynecol 2012; 206, 58.e1-8
5. Rana et al. Circulation 2012; 125 (7): 911-9
6. Salahuddin et al. Hypert Pregn 2016; 35 (3): 330-45
7. Schnettler et al. BJOG 2013; 120: 1224-32
8. Hagmann et al. Clin Chem 2012; 58 (5), 837-45
9. Verlohren et al. Am J Obstet Gynecol 2010; 202: 161.e1-11
10. Andersen et al. J Am Soc Hypertens 2015; 9 (2): 86-96
11. van Helden et al. Clin Biochem 2015; 48 (16-17): 1113-9
12. B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR Instructions for use, 2013
13. Levine et al. N Engl J Med 2004; 350: 672-83
14. De Vivo et al. Acta Obstet et Gynecol 2008; 87: 837-42
15. Thadhani et al. J Clin Endo 2004; 89 (2): 770-5
16. Romero et al. J Matern fetal Neonatal Med 2008; 21: 9-23
17. Akolekar et al. Prenat Diagn 2011; 31: 66-74
18. Bujold et al. Obstet Gynecol 2010; 116: 402-14
19. Park et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 46: 419-423
20. WHO. World Health Report 2005: 63
21. Duley et al. Semin Perinatol 2009; 33 (3): 130-7
22. Definition of the American College of Obstetrics and Gynecology
23. Powe et al. Circulation 2011; 123: 2856-69
24. Poon et al. Hypertension 2009; 53: 812-8

ThermoFisher SCIENTIFIC

Clinical Diagnostics

Thermo Fisher Scientific
B·R·A·H·M·S GmbH
Neuendorfstr. 25
16761 Hennigsdorf
Germany

+49 (0)3302 883 0
+49 (0)3302 883 100 fax
info.brahms@thermofisher.com
www.thermoscientific.com/brahms

thermoscientific.com/brahms

© 2017 Thermo Fisher Scientific Inc.
All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. KRYPTOR is a trademark of CIS bio international, licensed for use by B·R·A·H·M·S, a part of Thermo Fisher Scientific.Thermo Fisher Scientific products are distributed worldwide; not all intended uses and applications mentioned in this printing are registered in every country.

DASITGROUP DASIT

DASIT S.P.A.
VIA R. MERENDI, 22
20010 CORNAREDO (MI)
TEL. 02 93 991 1
FAX 02 93 991 390
www.dasit.it

DAS IT/MMUNO-PlGF-sFlt-1/2018 - 09/Ed 01 - In this brochure all pictures and specifications are purely indicative and may vary without notice.