

**Současná doporučení k využití PIGF a sFlt₁
ve screeningu a diagnostice
a praxe jejich využití**

Drahomíra Springer

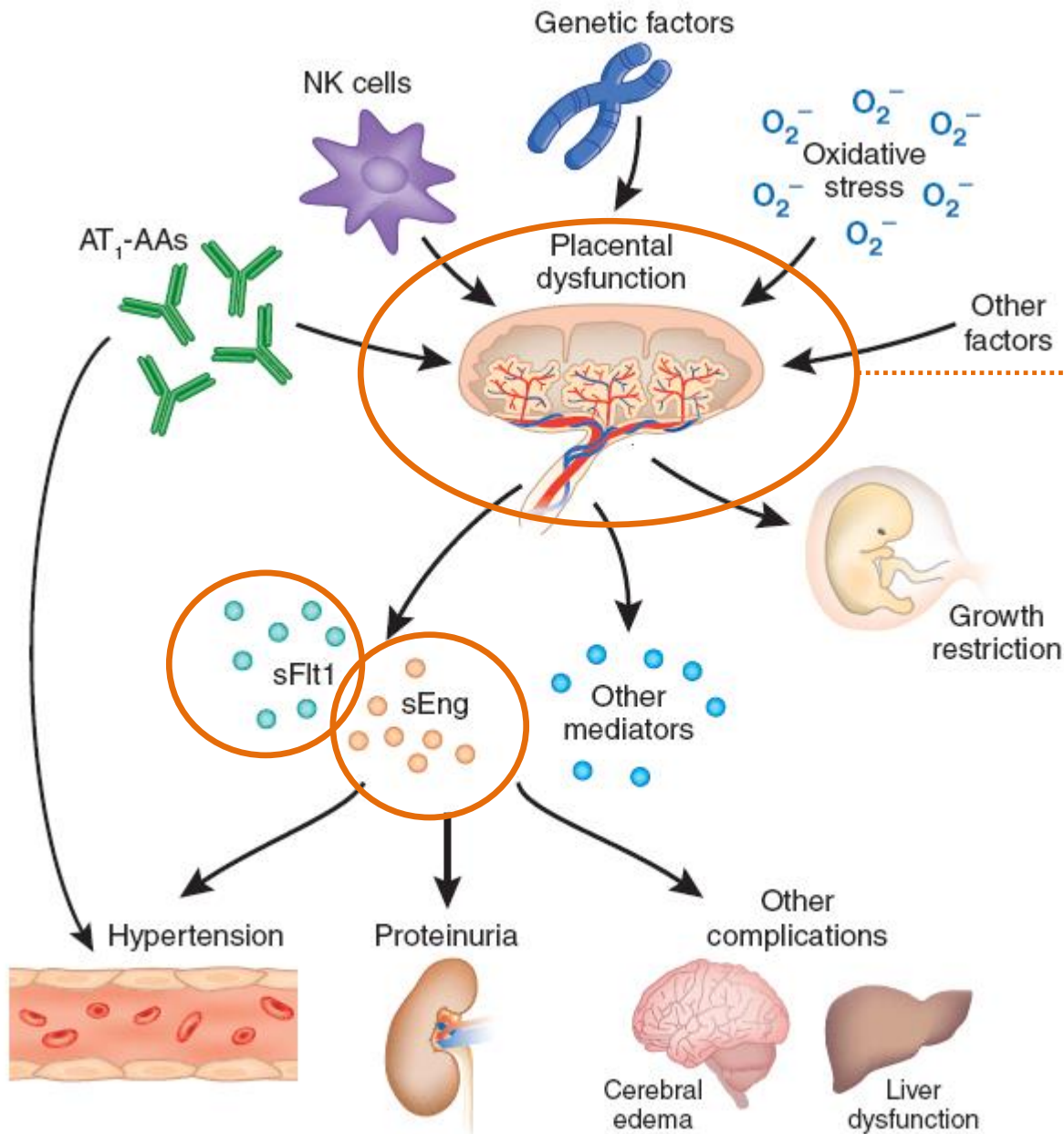
ÚLBLD VFN a 1. LF UK Praha



Preeklampsie

- Odhalena před více než 100 lety
- V posledních 20 letech se rozvinula debata a výzkum markerů PE
- Relativně zhoršená prostupnost placenty vede k zánětům, oxidativnímu stresu a dalším změnám mateřské fyziologie
- Markery těchto změn umožní stanovit riziko rozvoje PE
- Odpověď každého organismu na tyto změny je jiná a je ovlivněna řadou genetických a metabolických faktorů

Vývoj preeklampsie



**Poškození placenty
1. a časný 2. trimestr**

**Preeklamptický syndrom
generalizované defekty**

pozdější 2. a 3. trimestr

PE

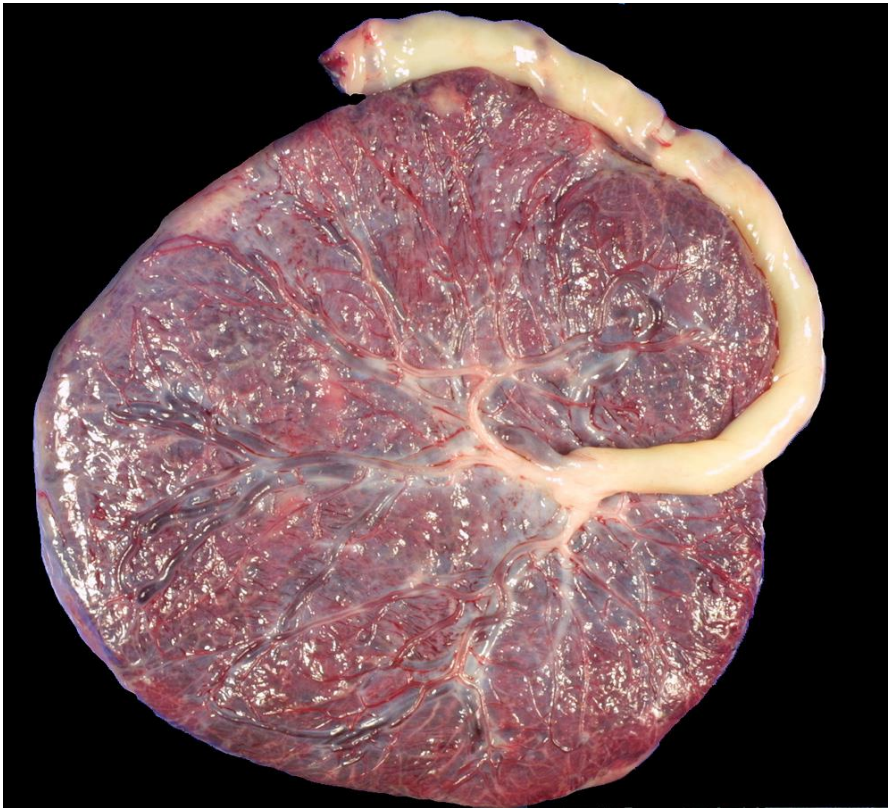
IUGR

Předčasný porod

Abrupce placenty

IUFD

Poškozená placentace



Preeklampsie vzniká na úrovni placentární mikrocirkulace - může se rozvinout i v případě molární gravidity

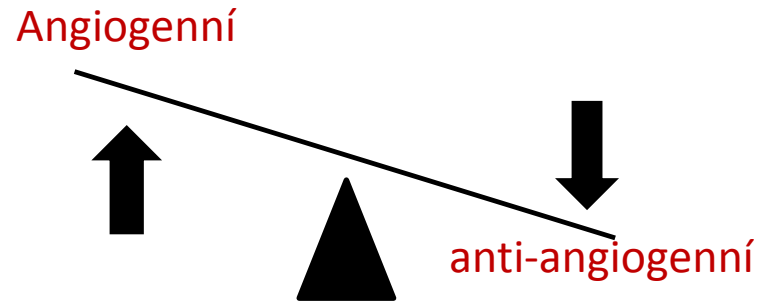
Tato placentací podmíněná patologie je charakterizovaná antiangiogenním stavem.

Regulace angiogenní homeostázy

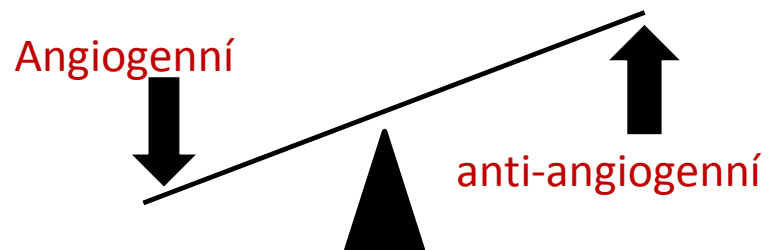
- Proangiogenní
 - PlGF (placental growth factor)
 - VEGF (vascular endothelial growth factor)
 - TGF β (transforming growth factor β)
- Antiangiogenní
 - sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)
 - sEng (soluble endoglin)

Abnormální angiogeneze

- Nerovnováha může vést k patologické nebo zvýšené angiogenezi (rakovina, makulární degenerace)
- Anti-angiogenní terapie



- Nerovnováha může vést k nedostatečné vaskularizaci (Preeklampsie)
- Angiogenní terapie



Preeklampsie



- Populační riziko je 2-8 %
- Základem pro úspěšnou léčbu je správná a především časná diagnóza
- Odlišení PE od dalších onemocnění spojených s hypertenzí v těhotenství.

Symptomatologie

Je pestrá a nespecifická

Mezi hlavní symptomy patří

- Bolest hlavy
- poruchy vidění
- elevace krevního tlaku
- rychlý váhový přírůstek
- nauzea, bolesti břicha
- zvýšení proteinurie
- otoky dolních a horních končetin, obličeje



Preeklampsie

Samotné měření krevního tlaku spolu s hodnotami proteinurie mají velmi nízkou pozitivní predikční hodnotu (kolem 20 %)

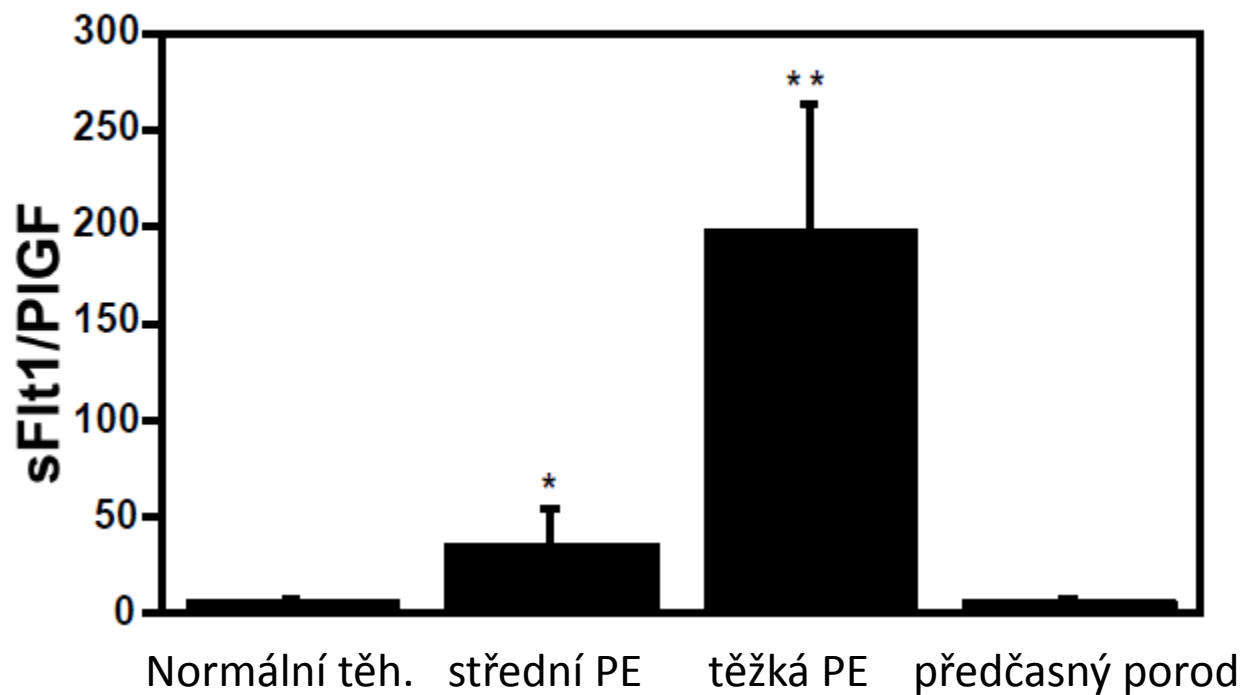


Rizikové faktory PE

Riziko (95 % CI)

Antifosfolipidové Ab	9.7 (4.3 – 21.7)
Onemocnění ledvin	7.8 (2.2 – 28.2)
PE v minulé graviditě	7.2 (5.8 – 8.8)
Systémový lupus erythematosus	5.7 (2.0 – 16.2)
Prvorodička	5.4 (2.8 – 10.3)
Chronická hypertenze	3.8 (3.4 – 4.3)
Diabetes mellitus	3.6 (2.5 – 5.0)
Velká výška	3.6 (1.1 – 11.9)
Vícečetné těhotenství	3.5 (3.0 – 4.2)
Významná rodinná historie CVD	3.2 (1.4 – 7.7)
Obezita	2.5 (1.7 – 3.7)

Angiogenní nerovnováha při preeklampsii



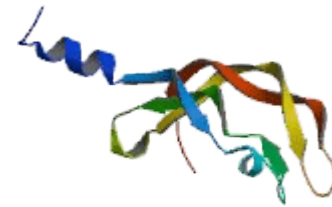
Epidemiologické studie

- Rozdíly v závažnosti onemocnění – **eklampsie, růstová restrikce**
- Změny před onemocněním (symptomy **5-6 týdnů předem**)
- Rizikové faktory (násobné těhotenství, prvorodička, diabetes, T13, mola) **mohou být vysvětleny změnami angiogenních faktorů**

- *Levine RJ NEJM 2004, 2006;*
- *Bdolah et al Am J Obstet Gynecol 2008;*
- *Kanter D et al Am J Obstet Gynecol 2010;*
- *Mijal RS et al Am J Obstet Gynecol 2011;*
- *Silasi M et al, Am J Obstet Gynecol 2011;*
- *Vaisbuch et al, Am Obstet Gynecol 2011,*
- *Cohen A et al, Hypertension in Pregnancy 2014*

Využití biomarkerů PE

- diagnóza / diferenciální diagnostika
- predikce (1. trimestr)
- predikce (2. trimestr)
- prognóza nepříznivého vývoje
- nové možnosti terapie



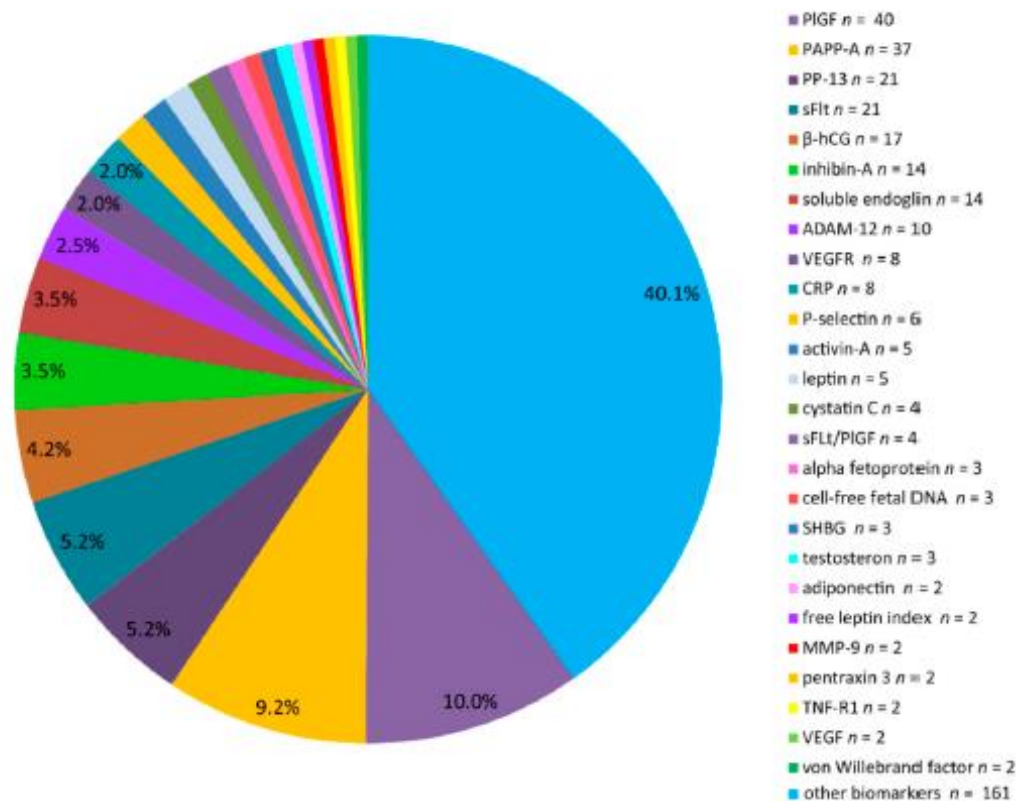


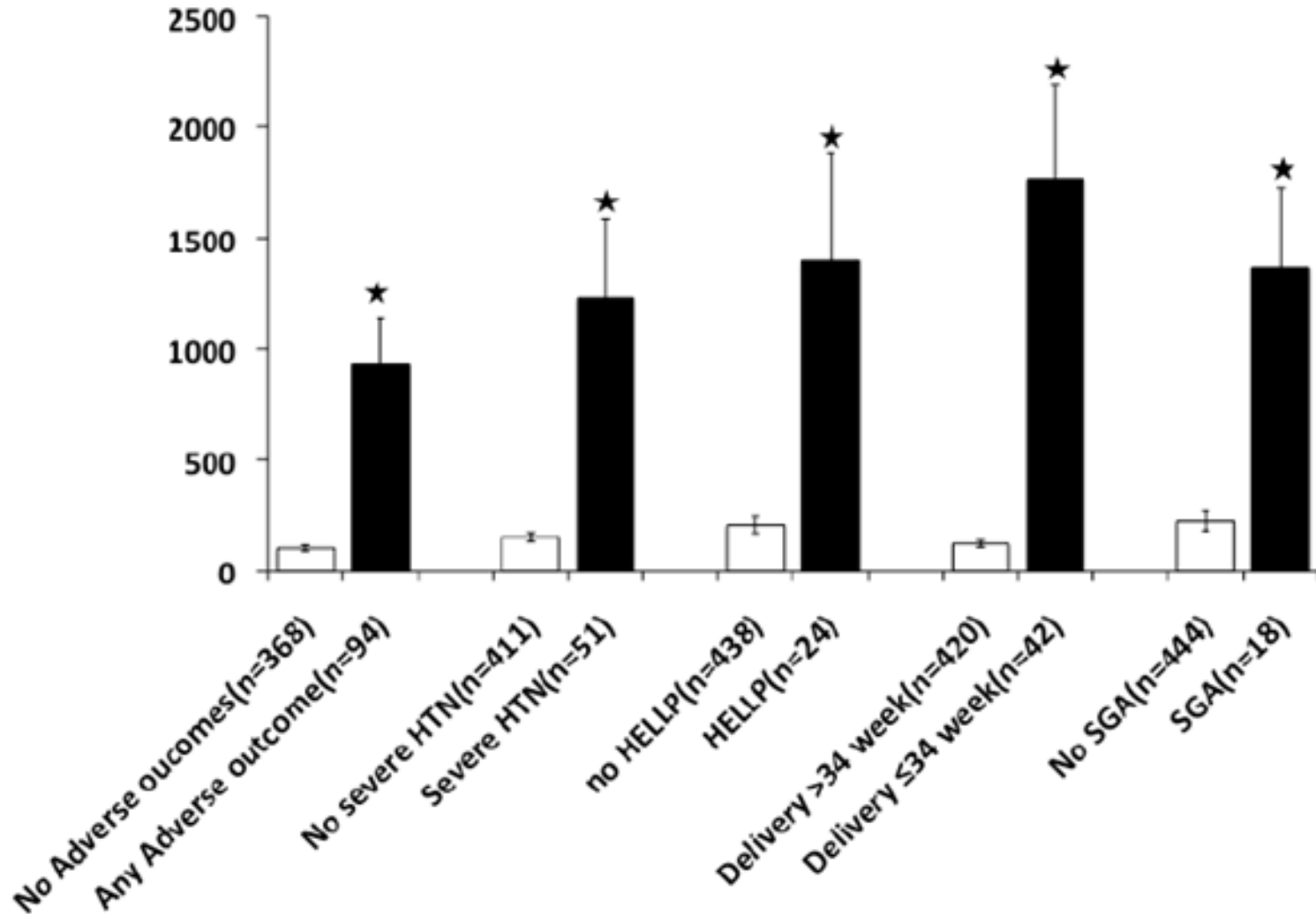
Figure 3. Distribution of studied laboratory biomarkers ($n = 401$) in included articles ($n = 147$). PIGF: Placental growth factor; PAPP-A: Pregnancy associated plasma protein A; PP-13: Placental protein 13; ADAM-12: a disintegrin and metalloprotease 12; CRP: C-reactive protein; sFlt: Soluble fms-like tyrosine kinase-1; MMP-9: Matrix metalloproteinase 9; TNF-R1: Tumour-necrosis factor receptor-1; VEGF: Vascular endothelial growth factor; VEGFR: Vascular endothelial growth factor receptor; SHBG: Sex hormone-binding globulin.

PROGNOSIS

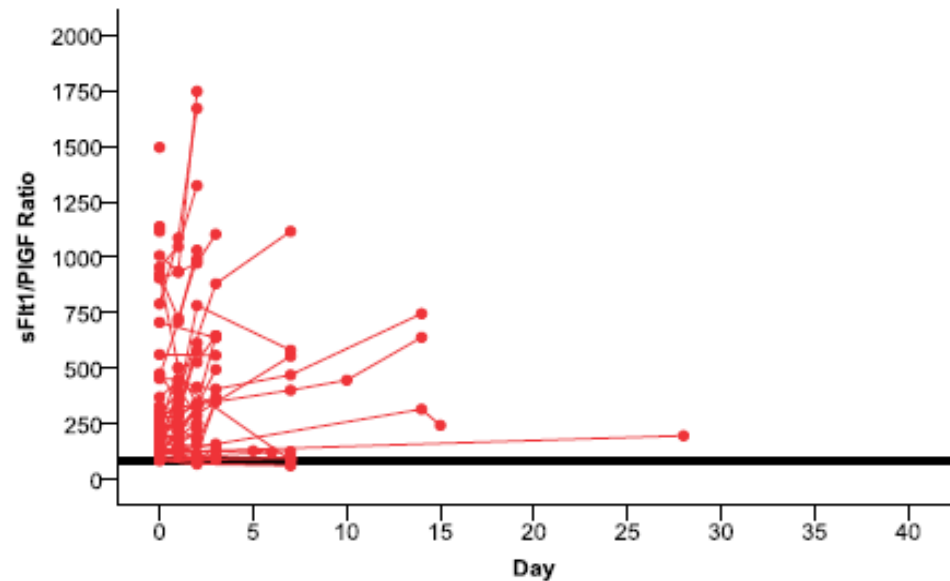
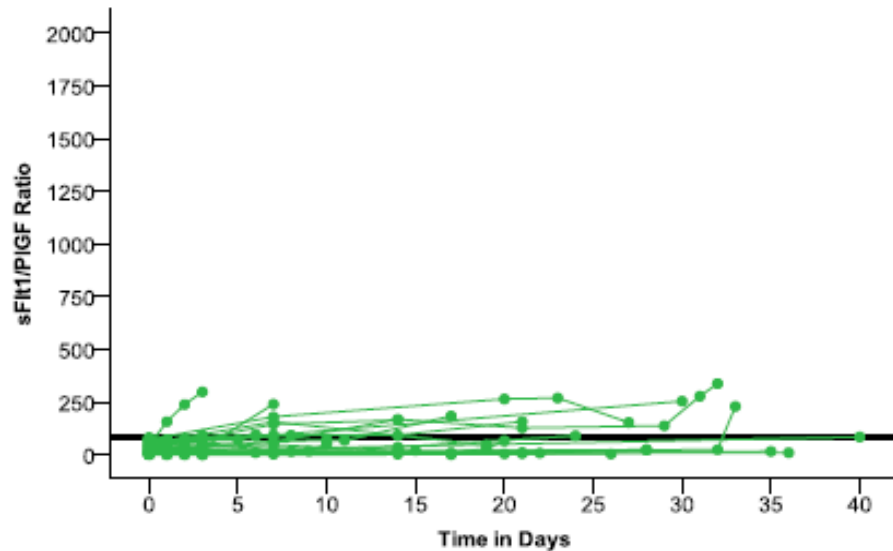
- Prospektivní, multicentrická studie
- zjištění hraničních hodnot poměru sFlt-1/PlGF pro predikci rozvoje PE u těhotných s jednočetnou graviditou
- suspektní PE v rozmezí gestačního stáří 24 týdnů + 0 dnů až 36 týdnů + 6 dnů
- Primárním cílem bylo stanovení jednobodové hraniční hodnoty

Studie Prognosis

sFlt-1/PLGF ratio and adverse pregnancy outcomes



Srovnání zdravých těhotenství s preeklamptickými



Baltajian et al, AJOG, 2016

Posouzení rizika PE v 1. trimestru

- Identifikuje ženy s vyšším rizikem, doporučí je ke sledování i bez klasických příznaků
- Uklidní rizikové ženy, pokud je test negativní
- Zapadá do nastaveného screeningového vyšetřování těhotných

Combined Screening for Preeclampsia and Small for Gestational Age at 11–13 Weeks

1st trimester screening for preeclampsia?

Sharp AN. et al. Prenat Diagn 2014;34:660-7
Halscott TL. et al. Prenat Diagn 2014;34:668-76

DOI: 10.1002/pd.4406

PRENATAL **DIAGNOSIS**

We suggest that, at least for preeclampsia, fetal growth restriction, spontaneous preterm birth and gestational diabetes, there are effective first trimester tests available to identify the women at risk of subsequently developing complications. Unfortunately, there are no currently reliable first trimester tests available for identifying women at risk of stillbirth. It is likely that this field will continue to develop over time, and we hope that new and better strategies will continue to emerge to target these clinically important pathologies. © 2014 John Wiley & Sons, Ltd.

First trimester screening can predict adverse pregnancy outcomes

Andrew N. Sharp* and Zarko Alfirevic

DOI: 10.1002/pd.4407

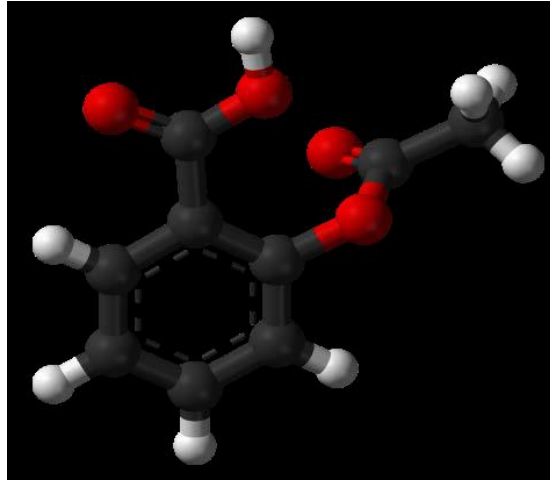
PRENATAL **DIAGNOSIS**

Given the current evidence, first trimester screening, via serum or ultrasound markers, does not have sufficiently high enough positive predictive values for the development of preeclampsia, fetal growth restriction, preterm birth or stillbirth. In order to develop effective screening algorithms for adverse pregnancy outcomes in the first trimester, understanding the heterogeneous phenotype of these complications and the underlying pathophysiology is needed. © 2014 John Wiley & Sons, Ltd.

First trimester screening cannot predict adverse outcomes yet

Torre L. Halscott, Patrick S. Ramsey and Uma M. Reddy*

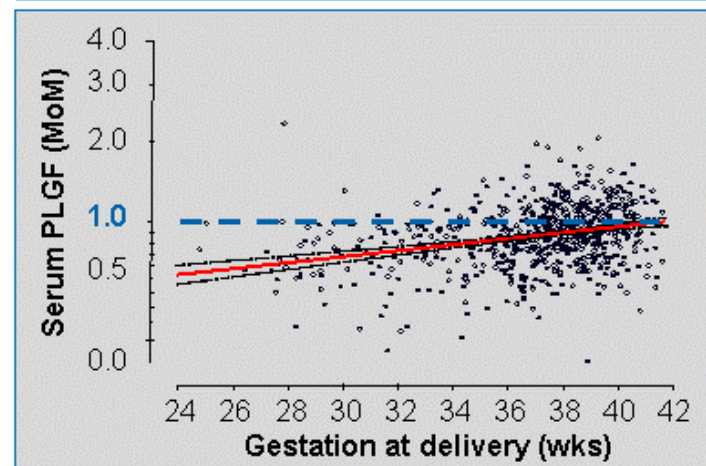
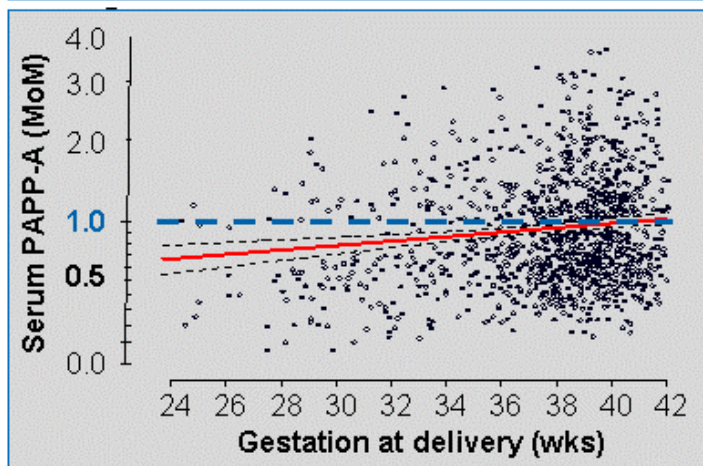
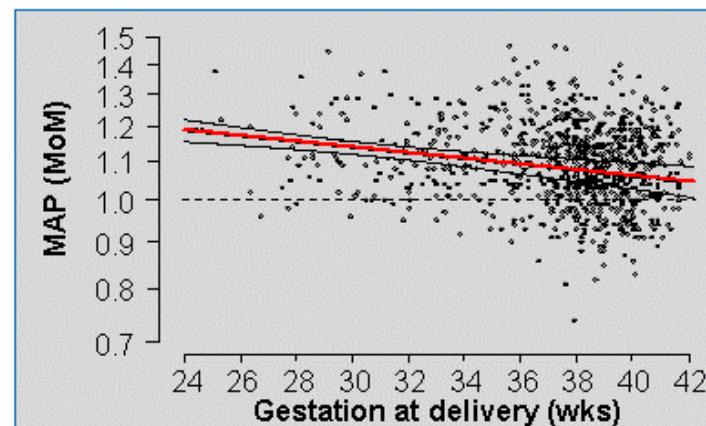
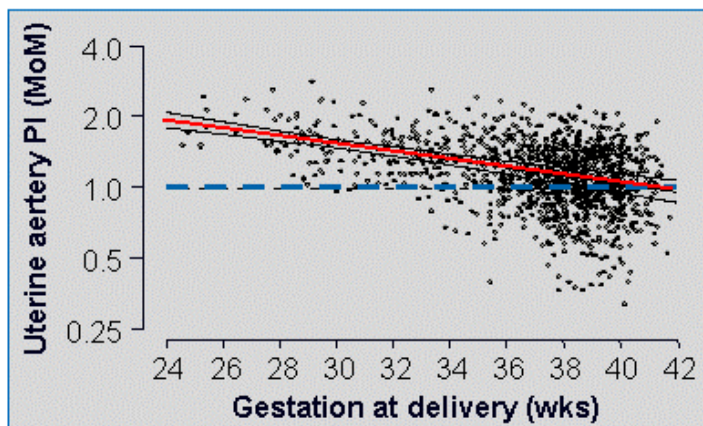
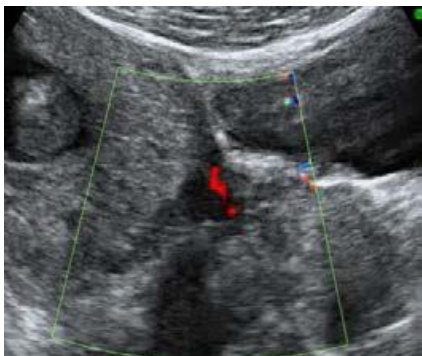
Role aspirinu v prevenci preeklampsie



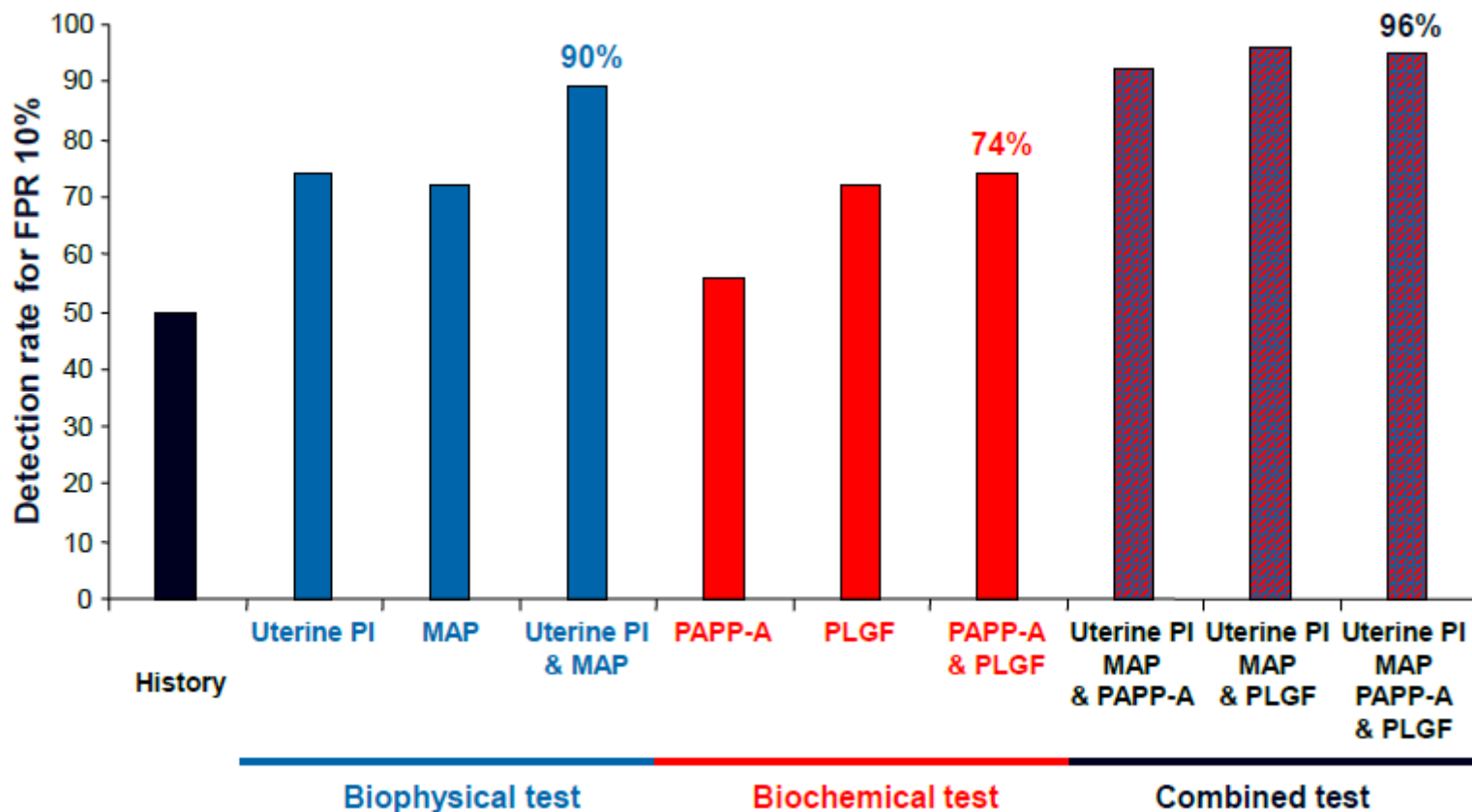
- ASPIRINE 60 mg je pro většinu žen nedostačující
- ASPIRINE 75-80 mg - dostatečné pro 2/3 žen
- ASPIRINE 100 mg dostatečné pro 90 % žen
- ASPIRINE 150-160 mg je asi lepší...

Combined Screening for Preeclampsia and Small for Gestational Age at 11–13 Weeks

Leona C.Y. Poon^a Argyro Syngelaki^a Ranjit Akolekar^{a,b} Jonathan Lai^{a,c}
Kypros H. Nicolaides^{a,c}



Predikce časně preeklampsie



Zavedením screeningu PE v 1. trimestru těhotenství s dávkou 150 mg aspirinu u vysoce rizikových žen může vést k 90% redukci časně PE

Posouzení rizika PE ve 2. - 3. trimestru

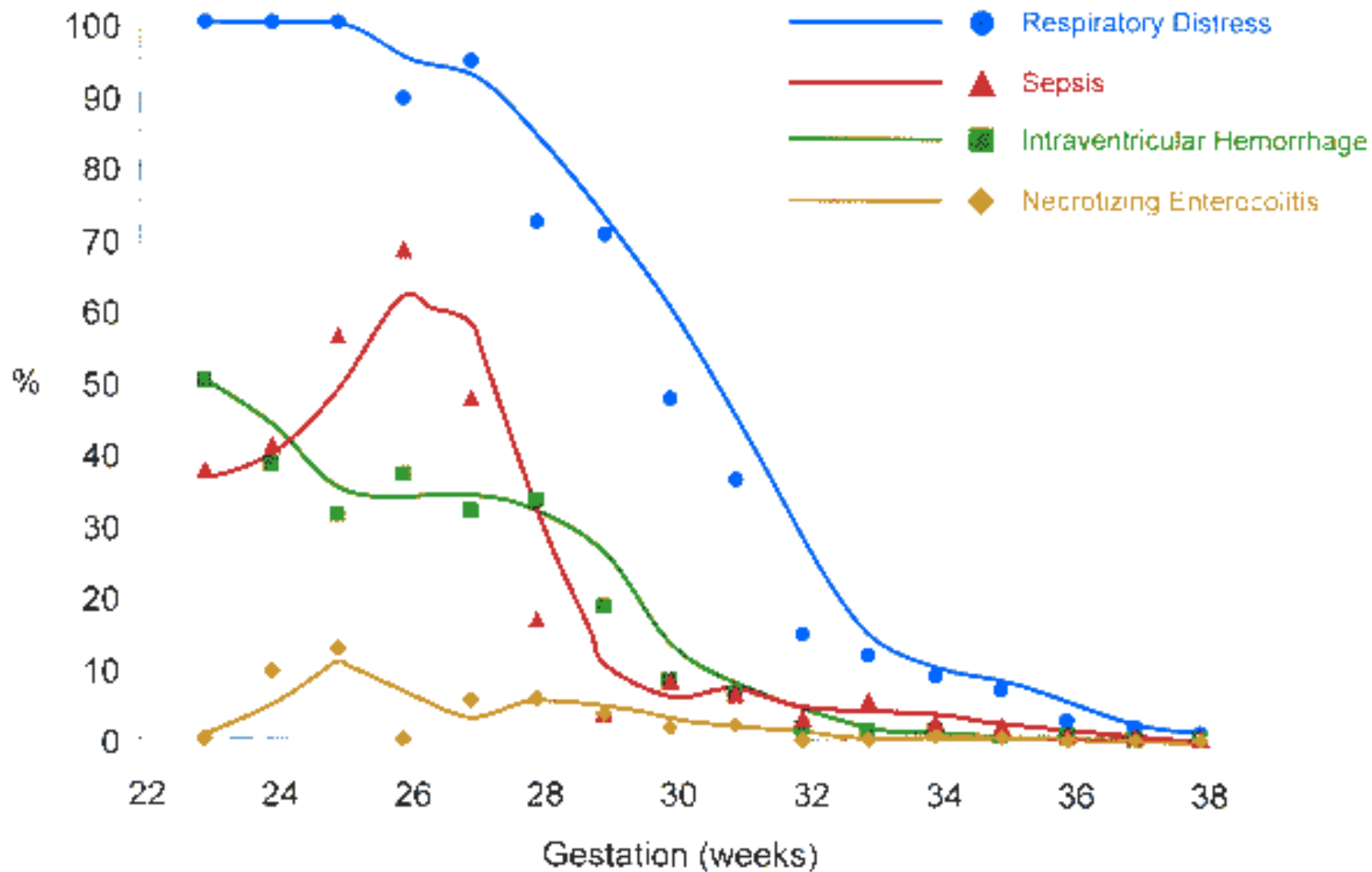
- Poměr sFlt-1/PlGF provádět u vysoce rizikových těhotných s hrozícím rozvojem PE
- Symptomatické těhotné s opakovanými hodnotami TK nad 140/90 mm Hg nebo proteinurií nad 300 mg/24 hod
 - nově pozorované bolesti hlavy
 - poruchy vidění
 - nausea, zvracení
 - epigastrická bolest
 - trombocytopenie $< 100 \times 10^9/l$
 - elevace JT (ALT, AST – více než dvojnásobek normy), progredující jaterní selhání
 - oligurie $< 400 \text{ ml}/24 \text{ hod}$
 - plicní edém
- Asymptomatické těhotné s pozitivním screeningem na PE v 1. trimestru

Přímé náklady (Německo)

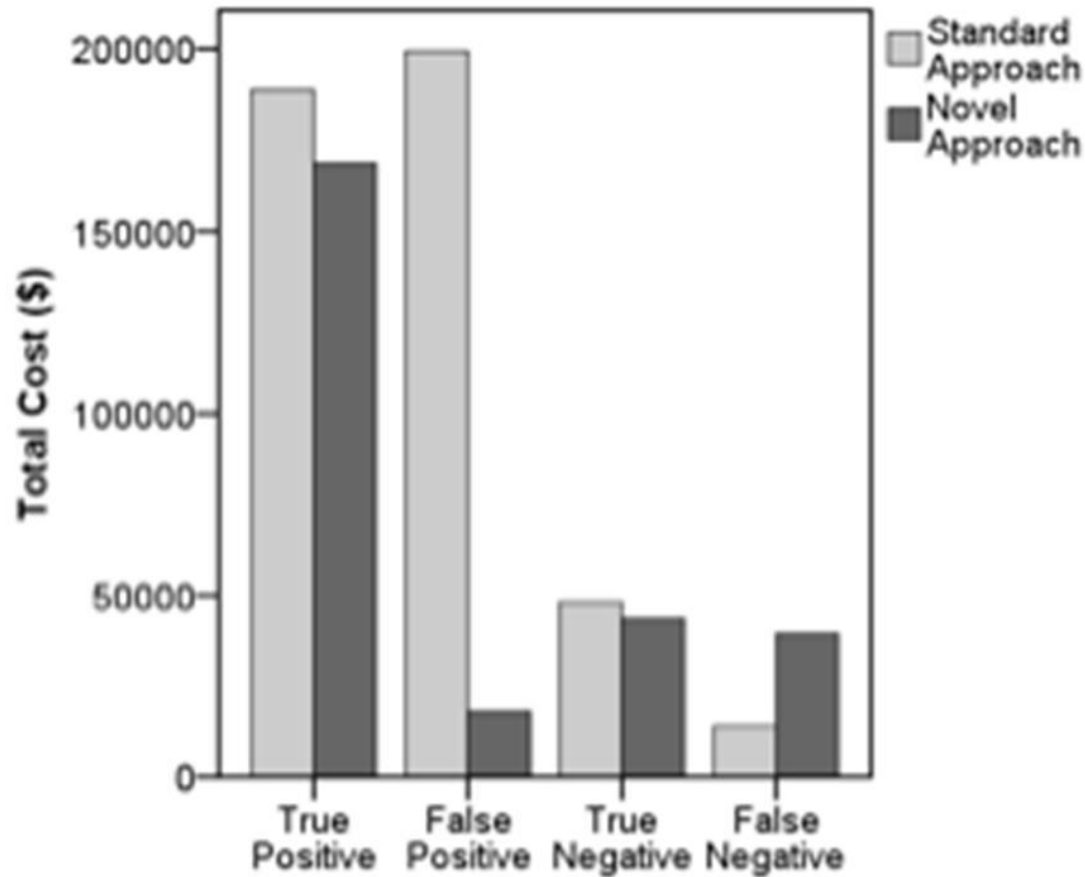


- Matka
 - Náklady při časně PE (těžká PE):
 - 4200 € (→ 11.13 milionů €)
 - Náklady při pozdní PE (středně těžká PE):
 - 3400 € (→ 59 milion €)
- Novorozenec
 - Náklady při časném porodu před 34. týdnem:
 - 27,000 € (→ 71.55 milion €)
- **Náklady při dlouhodobých následcích (matka a dítě)???**

Novorozenecké komplikace



Náklady při využití poměru sFlt1 a PlGF



Úspora při využití nového postupu = \$1215/pacientka

Schnettler et al, BJOG, 2013

Ekonomické hodnocení

- Zavedením nových predikčních markerů PE do klinické praxe se dá snížit délka hospitalizace až o polovinu.
- V Anglii by se dalo ušetřit asi 28 mil. liber ročně
 - *Strunz-McKendry T, et al. COGI 2014, Paris. Abstract P73*
- Využití stanovení a výpočtu poměru sFlt-1/PlGF by mohlo ušetřit až 344 liber na těhotnou v porovnání s postupy bez tohoto testování.
- Úspor by bylo dosaženo zvýšením diagnostické přesnosti a omezením zbytečné hospitalizace.
 - *Vatish M: The sflt-1/plgf ratio test in pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. Ultrasound Obstet Gynecol 2016 Jun 14. doi: 10.1002/uog.15997.*



Ekonomické hodnocení

- Je potřeba zahrnout všechny dopady změněné zdravotní péče
- Prevence těhotenských komplikací umožní z ekonomického hlediska
 - snížení přímých nákladů na zdravotní péči
 - prevenci chronických chorob
 - snížení dlouhodobých nákladů na zdravotní péči
- Vyjádřit v penězích nelze všechno



- Konsenzuální stanovisko aplikovatelné na tyto dvě skupiny těhotných:
 - Těhotné se známkami a symptomy PE (suspektní nebo potvrzená PE)
 - Asymptomatické těhotné se zvýšeným rizikem rozvoje PE.
- *Autoři stanoviska upozorňují, že poměr sFlt-1/PlGF zatím nebyl ověřen jako screeningová metoda a nenahrazuje další metody sledování vysoce rizikových pacientek*

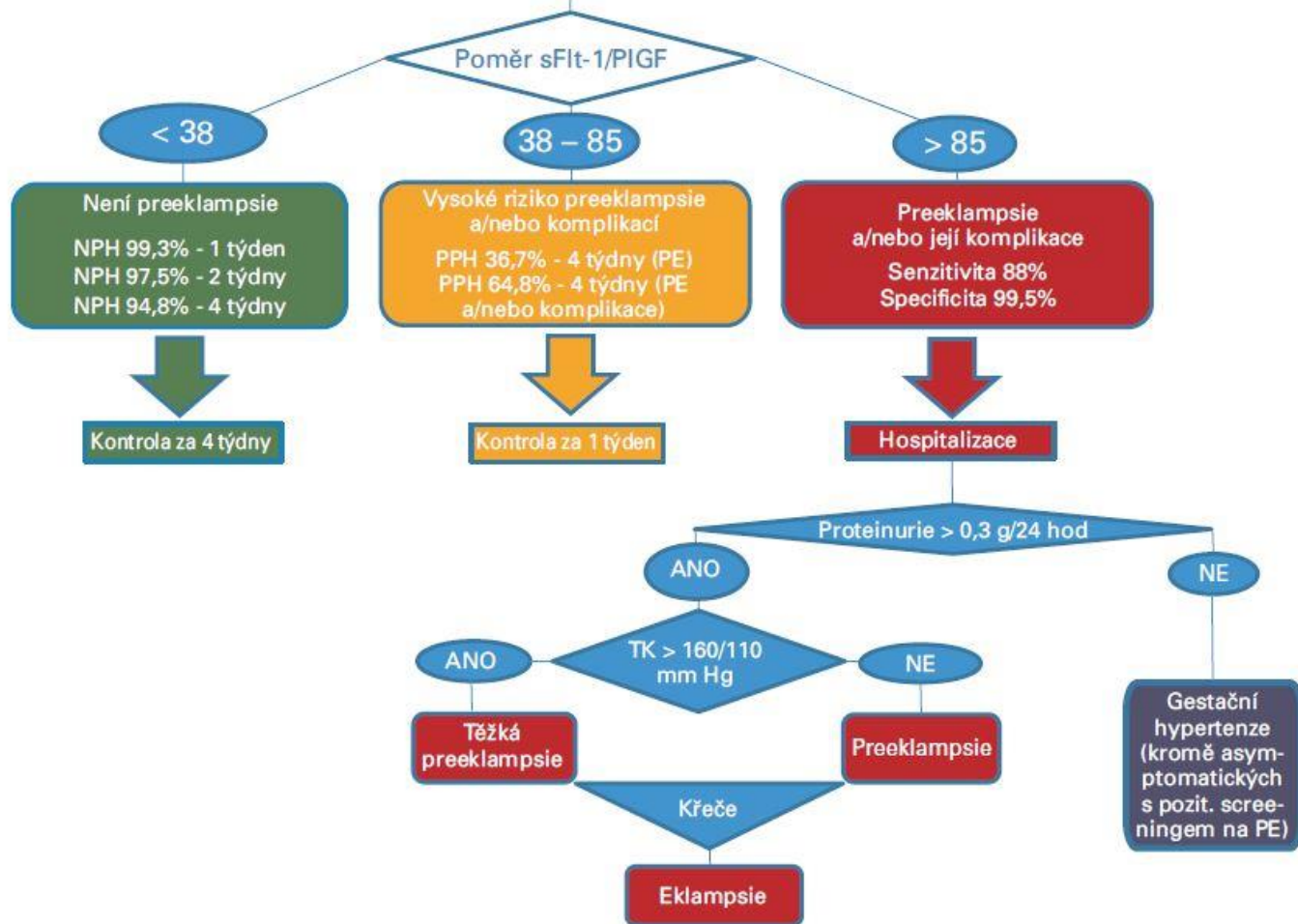
Stepan H, et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;45(3):241-246.

Doporučení pro management hodnot poměru sFlt-1/PIGF dle konsenzuálního stanoviska

Poměr sFlt-1/PIGF	Preeklampsie v době testování	Riziko rozvoje preeklampsie	Doporučení
< 38 (více než 80% těhotných)	není	Nízké (méně než 4% během dalšího týdne)	Ize sledovat jen ambulantně - další kontroly dle potřeby
38 – 85 (časná PE)	není	vysoké	< 34+0 další odběr za 1–2 týdny
38 – 110 (pozdní PE)			≥ 34+0 dřívější indukce porodu?
> 85 (časná PE)	vysoce pravděpodobná PE nebo jiná placentární porucha	velmi vysoké	opakování odběru za 2–4 dny pro sledování trendu dle uvážení lékaře a dle klinické závažnosti
> 110 (pozdní PE)			extrémní hodnoty < 34 poměr > 655 ≥ 34 poměr > 201 nutné ukončení gravidity do 48 h

**DIAGNOSTICKÝ ALGORITMUS
P R E E K L A M P S I E
VE DRUHÉ POLOVINĚ GRAVIDITY**

**Těhotná (gestační stáří nad 20+0)
TK >140/90 mm Hg
nebo pozitivní I. trimestrální
screening na PE**



National Institute for Health and Care Excellence (2016) PIGF based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia. NICE Guideline. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg>

Lehomsky S, Calda P. Klinické využití nových biomarkerů preeklampsie. Actual Gyn 2016, 8, 29-33 www.actualgyn.com

Preeklampsie a riziko pozdějšího kardiovaskulárního onemocnění

- PE je rizikovým faktorem pro vznik ischemické choroby srdeční, chronickou hypertenzi, onemocnění periferních cév a mrtvice
- Potenciální mechanismy vzniku chronického vaskulárního onemocnění zahrnují endoteliální, vaskulární a metabolické dysfunce vzniklé během PE, které se po porodu neupraví
- PE tak může být markerem budoucí CVD
- Protože CVD je nejčastější příčinou úmrtí u žen, je třeba toto onemocnění u žen dále studovat a vyvinout nové terapeutické strategie pro snížení celkové zátěže CVD žen

Strategie screeningu



Panna Marie v naději z Květnova

Dolní Bavorsko nebo Franky (?),
80. léta 15. stol.

Dřevo, mramorová moučka pojená
kaseinem, plně plastická, vzadu
opracovaná socha; novodobá
polychromie a zlacení

Květnov (Blatno) u Chomutova, kostel
Navštívení Panny Marie, hlavní oltář

ŘKF — Děkanství Jirkov,
rejstř. č. ÚSKP 74978/35-1585;
depozitář Diecéze litoměřické

- Screening PE by umožnil vyhledat ženy s vysokým rizikem, u kterých by bylo možné zlepšit prevenci i léčbu
- Včasné odhalení rizikových žen umožní individualizovat zdravotní péči a upravit počet návštěv v klinickém zařízení při nízkém nebo středním riziku
- Studie průběhu PE by měly vést k novým poznatkům o patofyziologických mechanismech podílejících se na tomto onemocnění

Preeklampsie?



10 % těhotných žen vykazuje rizikové známky svědčící pro preeklampsii



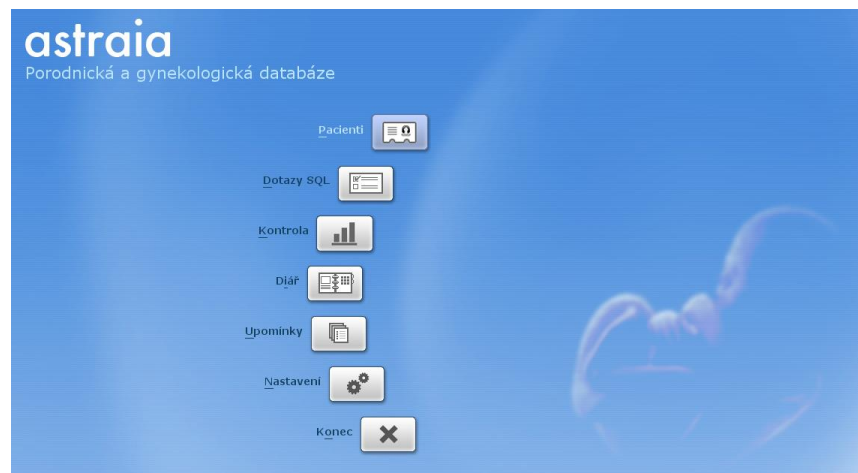
Jen u 2 % se preeklampsie opravdu rozvine



- Stanovení sFlt-1 (solubilní receptor tyrozinkinázového typu 1) a PlGF (placentární růstový faktor)
- Odlišení PE od dalších onemocnění spojených s hypertenzí v těhotenství
- Spolehlivá předpověď nepříznivého vývoje u suspektní preeklampsie
- Úspora zbytečných nákladů na hospitalizaci

Posouzení rizika PE v 1. trimestru

- Identifikuje ženy s vyšším rizikem, doporučí je ke sledování i bez klasických příznaků
- Uklidní rizikové ženy, pokud je test negativní
- Zapadá do nastaveného screeningového vyšetřování těhotných



Biochemický screening

Vzorek odebrán: 14. říjen 2016. výrobce kitu: BRAHMS Kryptor.

Volný beta-hCG	85,80 mg/l	Ekvivalentní k 1,667 MoM
PAPP-A	3,070 mg/l	Ekvivalentní k 1,350 MoM
PIGF	33,600 pg/ml	Ekvivalentní k 1,120 MoM
Uterinní arterie - průměrný PI:	1,185	Ekvivalentní k 0,791 MoM
Střední arteriální tlak (MAP):	98,34 mmHg	Ekvivalentní k 1,184 MoM

Výpočet rizika

Pacient byl informován a poučen.



Stav	Populační riziko	Upravené riziko
Trizomie 21	1: 232	1: 4630
Trizomie 18	1: 2732	<1: 20000
Trizomie 13	1: 6432	<1: 20000
Preeklampsie před 34. týdnem		1: 4469
Růstová retardace plodu před 37. týdnem		1: 1280

Populační riziko vychází z věku matky (37 let). Upravené riziko udává vyšší rizika v době termínu porodu, které bylo vypočítáno na základě populačního rizika, ultrazvukového nálezu (nuchální translucence, srdeční frekvence plodu) a biochemického screeningu (PAPP-A, free beta-hCG, PIGF).

Biochemický screening

Vzorek odebrán: 11. říjen 2016, analýza: 14. říjen 2016. výrobce kitu: BRAHMS Kryptor.

Volný beta-hCG	41,60 mg/l	Ekvivalentní k 1,357 MoM
PAPP-A	2,740 mg/l	Ekvivalentní k 1,417 MoM
PIGF	3,000 pg/ml	Ekvivalentní k 0,094 MoM
Uterinní arterie - průměrný PI:	1,500	Ekvivalentní k 1,022 MoM
Střední arteriální tlak (MAP):	92,00 mmHg	Ekvivalentní k 1,024 MoM

Výpočet rizika

Pacient byl informován a poučen.



<i>Stav</i>	<i>Populační riziko</i>	<i>Upravené rizik</i>
Trizomie 21	1: 929	1: 8504
Trizomie 18	1: 10959	<1: 20000
Trizomie 13	<1: 20000	<1: 20000
Preeklampsie před 34. týdnem		1: 62
Růstová retardace plodu před 37. týdnem		1: 42

Stáří těhotenství korigováno dle UZ.

Výsledek: SCREENING NEGATIVNÍ

Zvýšené riziko rozvoje preeklampsie - doporučení viz níže.

Těhotná informována o možnosti diagnostiky chromozomálních poruch odběrem vody plodové (invazivní vyšetření s diagnostickou spolehlivostí 100%). Dále informována o možnosti neinvazivního screeningu nejčastějších aneuploidií stanovením volné fetální DNA z krve těhotné (se spolehlivostí 99% pro Downův syndrom).

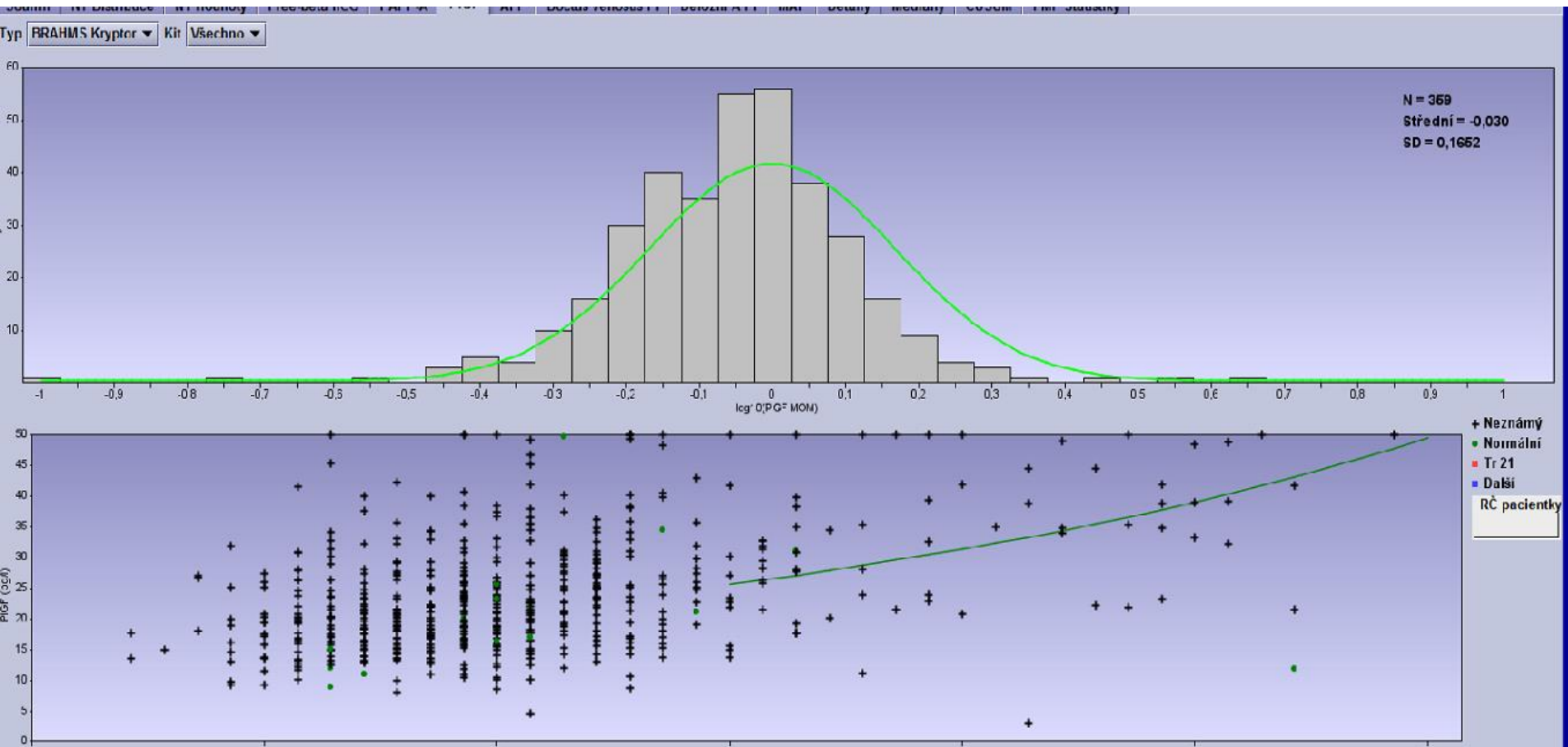
Doporučujeme:

UZ vyšetření plodu ve 20.-22. týdnu

kontrola růstu kolem 27. týdne (vyšší riziko IUGR)



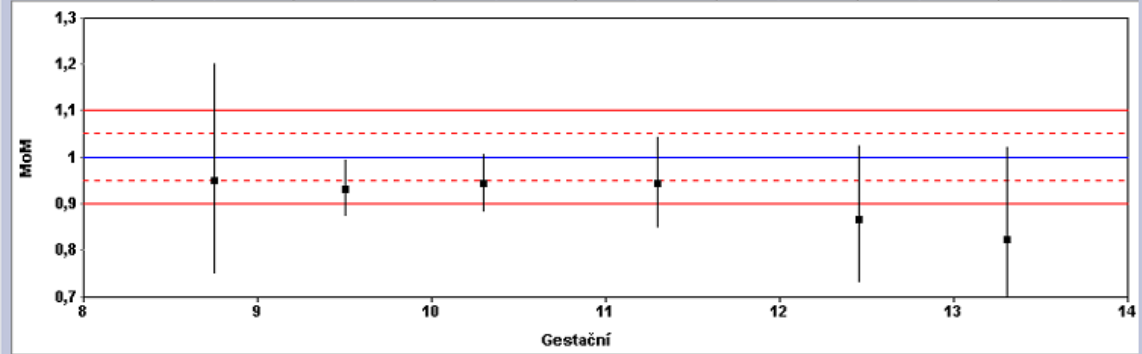
Na základě screeningu preeklampsie, který standardně provádíme těhotným v rámci I. trimestrálního screeningu, jsme u Vaší pacientky zjistili zvýšené riziko rozvoje preeklampsie. V souladu se současným stavem poznání doporučujeme od zjištění zvýšeného rizika, t.j. od konce I. trimestru, ale ne později než od 16. t.t. podávat nízké dávky kyseliny acetylsalicylové (Anopyrin 100mg p.o. 1x denně) do 34. týdne těhotenství.



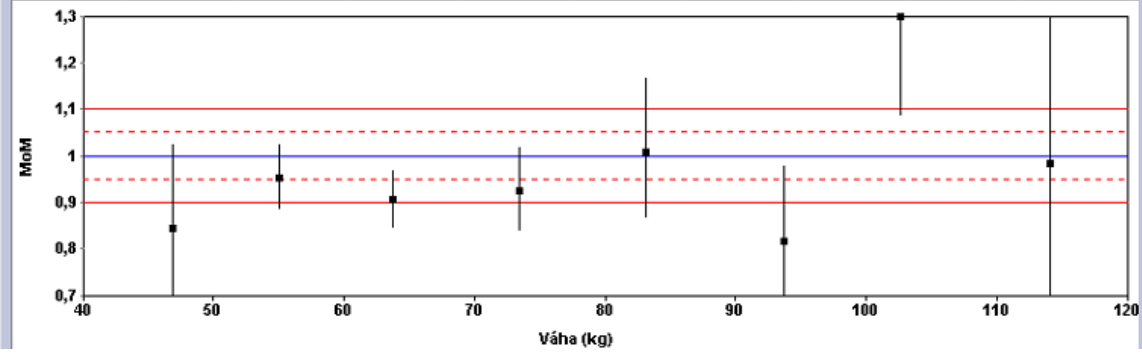
Typ **BRAHMS Kryptor** Těhotenství **Všechno** Datum od Datum do [Upravit MoM...](#)

Free-beta hCG PAPP-A PIGF AFP

	Gestační týden						Celkem
	8	9	10	11	12	13	
N	10	138	135	53	20	12	368
log MoM	-0,023	-0,031	-0,026	-0,026	-0,063	-0,085	-0,032
MoM	0,949	0,931	0,942	0,942	0,866	0,822	0,930



	Váhová skupina (kg)								Celkem
	40	50	60	70	80	90	100	110	
N	15	111	127	62	26	17	5	3	368
log MoM	-0,073	-0,021	-0,043	-0,034	0,003	-0,089	0,182	-0,007	-0,032
MoM	0,844	0,953	0,906	0,925	1,006	0,815	1,519	0,983	0,930



Etnická příslušnost

	Bílý	Černošský	Asijský	Vých.asijský	Mixovaný	Celkem
N	363	0	2	2	1	368
log MoM	-0,031		-0,154	-0,011	-0,087	-0,032
MoM	0,931		0,701	0,975	0,819	0,930

Stav kouření

	Poč.	Ano	Celkem
N	302	29	331
log MoM	-0,042	-0,002	-0,038
MoM	0,909	0,995	0,916

Parita

	0	> 0	Celkem
N	195	173	368
log MoM	-0,055	-0,006	-0,032
MoM	0,882	0,987	0,930

Asistovaná reprodukce

	Poč.	IVF	Ovulace	Celkem
N	339	25	4	368
log MoM	-0,032	-0,036	-0,004	-0,032
MoM	0,930	0,921	0,992	0,930

Posouzení rizika PE ve 2. - 3. trimestru

- Poměr sFlt-1/PIGF provádět u vysoce rizikových těhotných s hrozícím rozvojem PE
- Symptomatické těhotné s opakovanými hodnotami TK nad 140/90 mm Hg nebo proteinurií nad 300 mg/24 hod
 - nově pozorované bolesti hlavy
 - poruchy vidění
 - nausea, zvracení
 - epigastrická bolest
 - trombocytopenie $< 100 \times 10^9/l$
 - elevace JT (ALT, AST – více než dvojnásobek normy), progredující jaterní selhání
 - oligurie $< 400 \text{ ml}/24 \text{ hod}$
 - plicní edém
- Asymptomatické těhotné s pozitivním screeningem na PE v 1. trimestru

Roche Elecsys e 411



sFlt-1
PIGF

	Elecsys® sFlt-1	Elecsys® PIGF
Assay time	18 min	18 min
Sample material	Serum	Serum
Sample volume	20 µL	50 µL
Detection Limit	approx. 6 pg/mL	< 2 pg/mL
Measuring range	10 - 85,000 pg/mL	3 - 10,000 pg/mL
Imprecision	< 5%	< 5%



Všeobecná fakultní nemocnice v Praze - Klinické laboratoře ÚLBDL

Centrální laboratořU Nemocnice 499/2
12808 Praha 2 - Nové Město

Telefon: 22496 2654-6

www.vfn.cz

ulbld.lf1.cuni.cz

Jméno:	Oddělení:	GYN. POR. KLINIKA
Číslo pojištěnce:		Amb. inter. a diab.
Datum narození: 27.11.1983	Lékař:	Anderlová Kateřina MUDr.
Diagnóza: O13	Adresa:	Apolinářská 18
ZP: 207		12851 Praha 2 - Nové Město
Oddělení NS: 22328	Telefon:	I. 7413,7006

OpenLIMS STAPRO s. r. o.

Datum a čas příjmu LIS, čísla vzorků: 07.09.2016 11:32 07.Cp-2278 S, 07.PB-2278, 07.CS-2278 S, 07.PZ-0954

Datum a čas odběru: 7.9.2016
10:49

Výkon	Název metody	Rozměr	- +	REF MEZ	Ref. meze
-------	--------------	--------	---------	------------	-----------

Krev (sérum + plazma)

Vyšetřovaný materiál	sérum	-		
----------------------	-------	---	--	--

Nezařazené metody

81739	PlGF.	270	ng/l		
81741	sFlt-1	1777	ng/l		
	poměr sFlt-1/PlGF	7		*	< 38

07.09.2016 07.Cp-2278

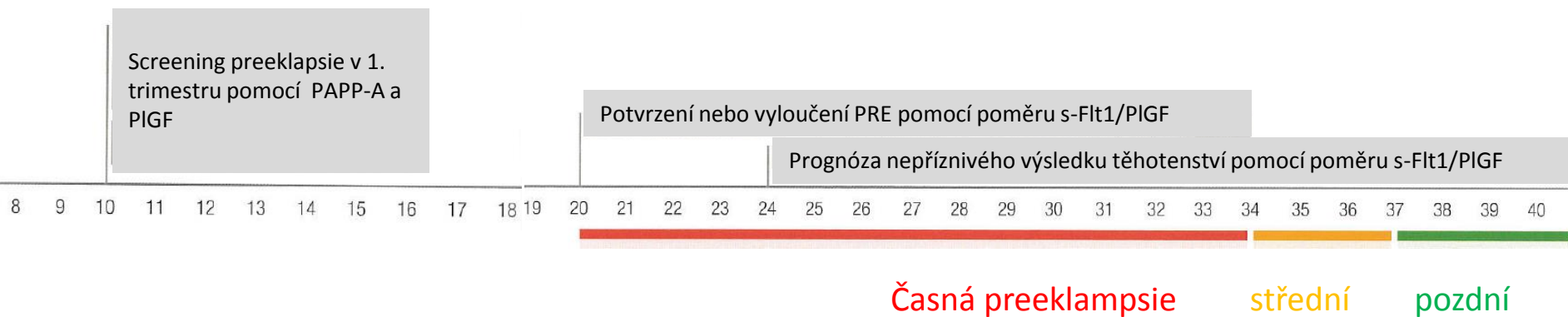
Uvolnil Benáková Hana RNDr., MBA.

Bez písemného souhlasu laboratoře nelze zprávu reprodukovat jinak než celou!

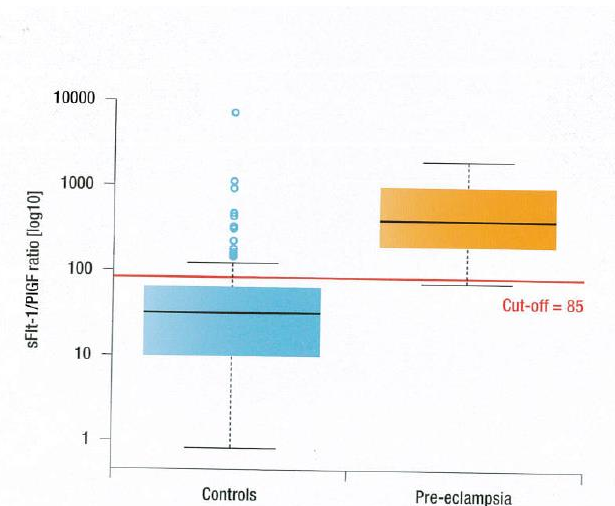
Na našich webových stránkách: <http://ulbld.lf1.cuni.cz> najdete dokumenty:

Přeanalytická příručka; postup pro odběry vzorků; metody včetně nejistot měření; odkazy na SOP.

Využití markerů preeklampsie během těhotenství



- diagnóza / diferenciální diagnostika
- predikce (1. trimestr)
- predikce (2. trimestr)
- prognóza nepříznivého vývoje
- nové možnosti terapie

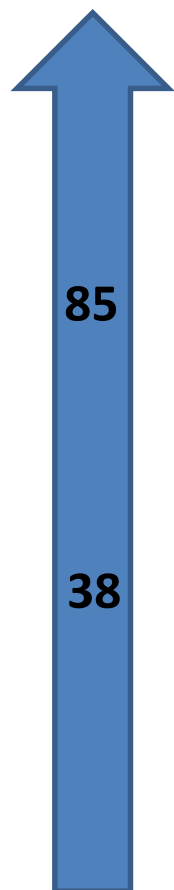


Použití v klinické praxi

sFlt-1/PIGF

Interpretace

Kontrola



PE a/nebo hrozící nepříznivé výsledky
Sensitivita 88% Specificita 99,5%

Pečlivé sledování /
hospitalizace

Vysoké riziko PE a/nebo nepříznivé
výsledky
PPV 36,7 % do 4 týdnů (PE)

Kontrola do 1 týdne

Vyloučení PE
NPV 99,3 % na 1 týden
NPV 97,5 % na 2 týdny
NPV 94,8 % na 4 týdny

Kontrola za 4 týdny

Děkuji za pozornost

