



Thermo Scientific
Early Prenatal Care

Diagnosi della pre-eclampsia nel 2° e 3° trimestre di gravidanza

- Miglioramento nella diagnosi della pre-eclampsia con sFit-1 e PIGF
- Prognosi sull'esito della gravidanza in donne con sospetta pre-eclampsia
- Dosaggio sensibile e attendibile sullo strumento Thermo Scientific B·R·A·H·M·S KRYPTOR

Thermo
SCIENTIFIC

Biomarcatori per la gestione della pre-eclampsia

Miglioramento dei mezzi diagnostici per la valutazione della pre-eclampsia

La pre-eclampsia è una condizione progressiva, correlata alla gravidanza, con gravi complicazioni per la madre ed il feto. Una diagnosi tempestiva è importante per prevenire la morbidità e mortalità materna e fetale. In assenza di una terapia specifica che non sia il parto, l'obiettivo principale del frequente monitoraggio della paziente è quello di rilevare un peggioramento della condizione della gravida e contrastare il rischio materno e fetale.

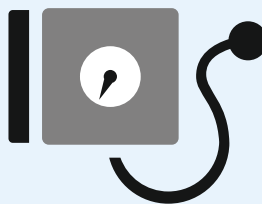


Il **10%** di gravide mostra segni e sintomi aspecifici di pre-eclampsia



Solo **un quinto di loro** stanno effettivamente sviluppando la pre-eclampsia¹

La diagnosi standard per la pre-eclampsia ...



Pressione sanguigna



Proteinuria

Il Gold standard per la diagnosi della pre-eclampsia – la misurazione della pressione e la proteinuria – ha una **bassa specificità e sensibilità** per quanto riguarda lo sviluppo della malattia e la previsione del risultato della gravidanza a livello materno e perinatale.^{2,3}

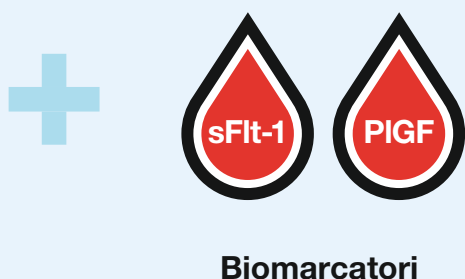


La determinazione sierica di sFlt-1 e PIGF aggiunge un significativo vantaggio clinico alle procedure standard

La determinazione dei biomarcatori sFlt-1 (tirocin chinasi FMS-simile solubile) e PIGF (Fattore di crescita placentale) nel sangue materno ha dimostrato un miglioramento significativo nella stratificazione del rischio nelle donne che si presentano per una valutazione sulla gestosi.

Con i nuovi saggi altamente sensibili Thermo Scientific™ B-R-A-H-M-S™ sFlt-1 KRYPTOR™ e Thermo Scientific B-R-A-H-M-S PIGF plus KRYPTOR è ora possibile rilevare livelli sierici di entrambi i marcatori con grande affidabilità attraverso tutto il periodo della gravidanza, migliorando così la gestione della pre-eclampsia.

... significativamente migliorata dalla misurazione sierica di sFlt-1 e PIGF



-  **Chiara distinzione** tra pre-eclampsia e altre forme di disturbi ipertensivi ^{4,5}
-  **Affidabile previsione** di risultati avversi nelle gravide con sospetta pre-eclampsia ⁵
-  **Potenziali risparmi** sui costi ospedalieri e sull'uso delle risorse ⁶

Iniziare il dosaggio di sFlt-1 e PIGF a metà della gravidanza in donne con sospetta pre-eclampsia migliora significativamente la valutazione in corso alle pazienti – per una migliore gestione della gravida in termini di costi ed un miglioramento nelle cure.

Diagnosi di pre-eclampsia e prognosi di esito negativo

Il valore aggiunto di sFlt-1 e PIGF

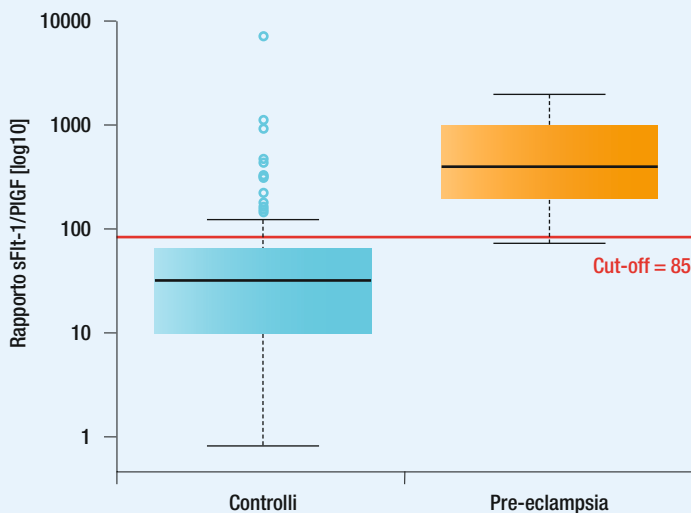
Miglioramento nella diagnosi di pre-eclampsia con il rapporto sFlt-1/PIGF

Recenti studi hanno provato l'ulteriore vantaggio del rapporto sFlt-1/PIGF nella diagnosi della pre-eclampsia:

- Il dosaggio di sFlt-1 e PIGF nel siero materno, a metà della gravidanza, può **confermare la diagnosi di pre-eclampsia**, utilizzando il rapporto sFlt-1/PIGF, avente una capacità diagnostica superiore rispetto ai marcatori presi singolarmente.^{7,8}
- L'aggiunta del rapporto sFlt-1/PIGF alla misurazione ecografica Doppler **migliora la sensibilità e specificità** nella diagnosi della pre-eclampsia rispetto la sola misurazione Doppler.⁸

- Nelle donne che presentano ipertensione, il rapporto sFlt-1/PIGF è in grado di **distinguere donne che svilupperanno la pre-eclampsia da quelle con ipertensione cronica o gestazionale**. Le donne con la pre-eclampsia hanno un rapporto sFlt-1/PIGF significativamente più alto rispetto quelle che hanno altri disturbi ipertensivi o rispetto ai controlli.^{4,5}

Quindi, il rapporto sFlt-1/PIGF è un mezzo importante per la conferma o esclusione della diagnosi di pre-eclampsia ed offre un alto valore clinico per la gestione, la consulenza e l'anticipazione del rischio.



PIGF ed sFlt-1 sono stati dosati su KRYPTOR esaminando in parallelo campioni di donne con gravidanze normali e pazienti con pre-eclampsia. Per un valore di cut-off di 85 del rapporto sFlt-1/PIGF, la sensibilità per la diagnosi di pre-eclampsia è risultata del 95% e la specificità dell'84%.

Maggiore è la sensibilità di un test, maggiore è il numero di donne con pre-eclampsia identificate e le gravide possono essere così maggiormente monitorate con più precisione.

Figura 1 Diagnosi di pre-eclampsia migliorata con il rapporto sFlt-1/PIGF ⁹



Prognosi di esito avverso con il rapporto sFit-1/PIGF

Rana e altri hanno dimostrato che **donne con qualsiasi successivo esito sfavorevole** oltre all'ipertensione avevano un rapporto sFit-1/PIGF significativamente più alto rispetto ad altre senza esiti sfavorevoli, specialmente prima della 34a settimana (Figura 2).⁵

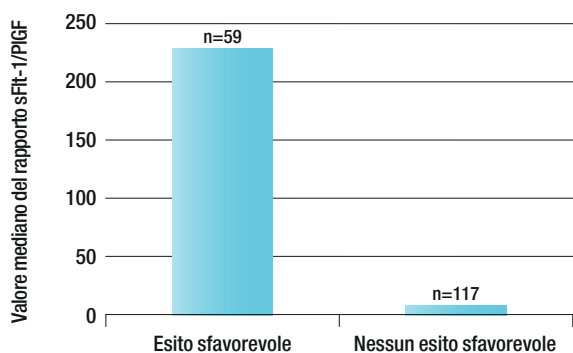


Figura 2 Previsione di esito sfavorevole con il rapporto sFit-1/PIGF in donne che si sono presentate prima delle 34 settimane di gestazione⁵

Donne che hanno avuto bisogno di partorire entro le due settimane successive alla visita avevano un rapporto sFit-1/PIGF significativamente più alto rispetto a donne che potevano continuare con la gravidanza (Figura 3).⁵

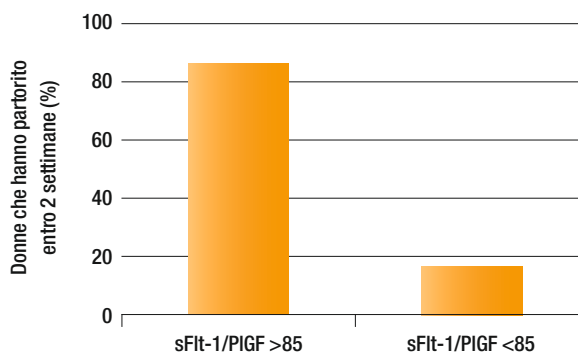


Figura 3 Previsione della durata della gravidanza con il rapporto sFit-1/PIGF in donne che si presentano dopo le 34 settimane di gestazione⁵

Il rapporto sFit-1/PIGF ha inoltre un alto valore predittivo per la successiva prognosi sfavorevole materna e fetale nelle donne che hanno già avuto diagnosi di pre-eclampsia ed è in grado di supportare le decisioni cliniche al fine di evitare gravi complicazioni durante la gravidanza.

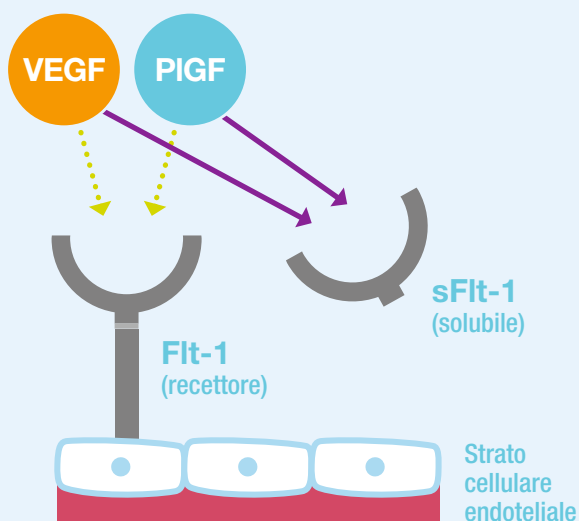


Il ruolo dei fattori angiogenici

I livelli dei biomarcatori correlano con la gravità della malattia

sFlt-1 e PlGF sono controparti

Sebbene la causa della pre-eclampsia rimane poco chiara, è probabile che la condizione possa essere avviata da uno sbilanciamento di fattori placentari che inducono la disfunzione endoteliale.



sFlt-1 è una forma troncata del recettore Flt-1 per VEGF, che circola liberamente nel sangue. L'sFlt-1 viene prodotto nella placenta e secreto nel torrente circolatorio dove lega VEGF e PlGF con alta affinità e quindi neutralizza il loro effetto.⁸

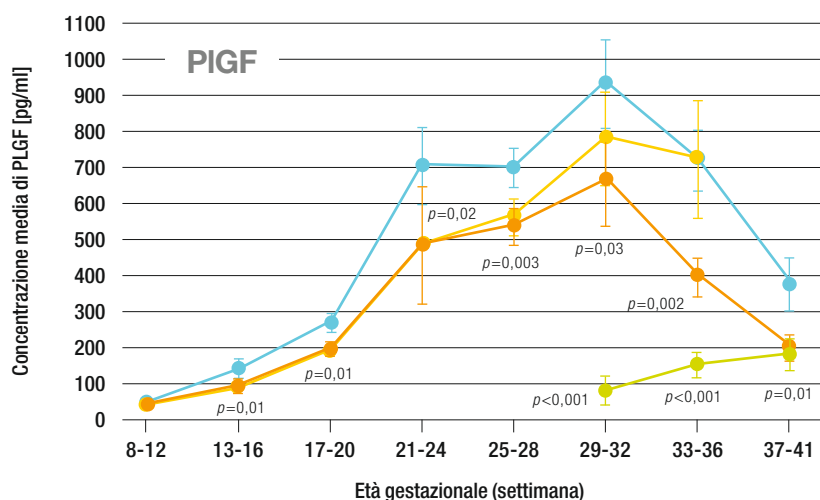
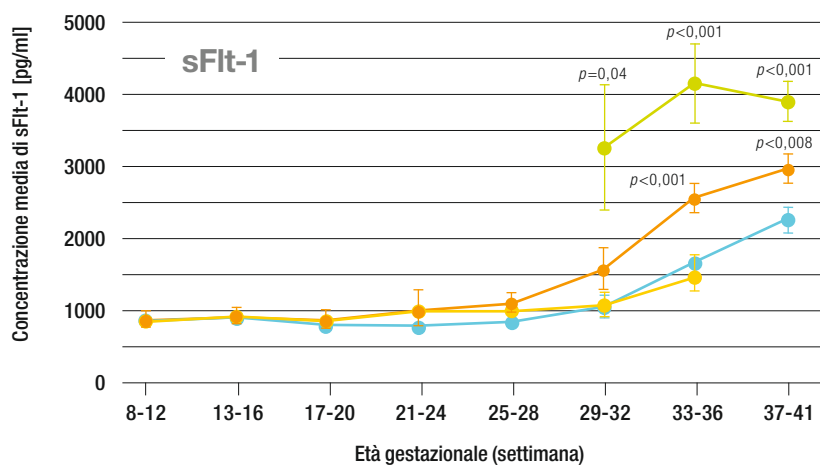
PlGF appartiene alla famiglia dei fattori di crescita endoteliale vascolari (VEGF), promuove la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali e induce la permeabilità vascolare.¹⁰

••► Trasduzione del segnale (sana)

► Trasduzione del segnale inibita

Figura 4 sFlt-1 agisce come potente antagonista della PlGF e del VEGF, aderendo ai domini leganti il recettore, prevenendo in tal modo l'interazione con i recettori endoteliali e inducendo la disfunzione endoteliale





Fattori angiogenici durante la gravidanza

Gravidanza normale

Durante la gravidanza, i livelli di sFlt-1 sono stabili fino alla 20-24a settimana quando aumentano costantemente fino alla nascita. I livelli di PIGF invece incrementano progressivamente nel primo e secondo trimestre e decretono verso il termine della gravidanza.¹⁰

Gravidanza pre-eclamptica

Nelle donne con pre-eclampsia, i livelli di sFlt-1 sono significativamente aumentati mentre le concentrazioni di PIGF libera circolante sono significativamente diminuite.^{10,11}

- Controlli
- Donne che hanno avuto la pre-eclampsia > 5 settimane più tardi
- Donne che hanno avuto la pre-eclampsia più tardi
- Donne con pre-eclampsia clinica

Figura 5 Concentrazioni medie di sFlt-1 e PIGF di donne sane e di donne che hanno sviluppato più tardi la pre-eclampsia¹⁰

Il dosaggio nel siero materno di sFlt-1 e PIGF può differenziare donne sane da donne con pre-eclampsia.^{7,12} Cambiamenti nelle concentrazioni di sFlt-1 e PIGF sembrano anche riflettere la gravità della malattia: la pre-eclampsia ad insorgenza precoce è associata a cambiamenti di sFlt-1 e PIGF maggiori rispetto alla pre-eclampsia ad insorgenza tardiva.¹³

La gestione della pre-eclampsia nell'arco della gravidanza

Per migliorare l'esito della gravidanza per la madre ed il bambino

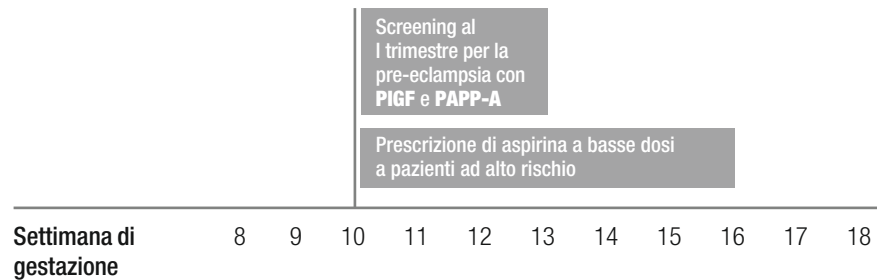
PIGF e PAPP-A: Screening al I trimestre per un intervento tempestivo

Lo screening combinato per la pre-eclampsia nelle settimane 10-13 può identificare in modo affidabile donne a rischio di sviluppare la pre-eclampsia.

Lo screening combinato al I trimestre include:

- il dosaggio sierico di PIGF e PAPP-A,
 - la determinazione della Pressione Arteriosa Media (PAM), e
 - l'indice di pulsatilità delle arterie uterine (UAPI)
- e porta ad un tasso di rilevamento di più del 90% per un tasso fisso di falsi positivi del 5%.¹⁴

Una precoce identificazione di donne ad alto rischio permette di mettere in atto misure preventive ed un monitoraggio intenso. La prescrizione di aspirina a basse dosi (<150 mg/giorno) a donne ad alto rischio prima della 16a settimana di gestazione può ridurre l'incidenza della pre-eclampsia del 50%.¹⁵



Dati sulla pre-eclampsia

- Multisistemica, malattia correlata alla gravidanza, pericolosa per la vita
- Causa principale di morbidità e mortalità materna e fetale^{16,17}
- **Incidenza:** 2-8% delle gravidanze
- **Definizione:** Nuova insorgenza di ipertensione e proteinuria dopo la 20a settimana di gestazione in donne precedentemente normotese¹⁸
- **HELLP** (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets = Emolisi, Enzimi Epatici Elevati, basse piastrine): variante grave di pre-eclampsia che si manifesta nel ≈20% circa di donne sintomatiche; definita da ulteriore coinvolgimento epatico e del sistema della coagulazione²⁰
- **Eclampsia:** stadio finale della malattia, associato a gravi crisi convulsive e coma oltre a danno ed edema cerebrale ed ictus²⁰



Rapporto sFlt-1/PIGF: Migliore diagnosi e prognosi di esito negativo

I primi sintomi di pre-eclampsia (ipertensione e proteinuria) si osservano dopo le 20 settimane di gestazione.²⁰

La diagnosi di pre-eclampsia è difficile, poiché la pre-eclampsia può essere confusa con altre malattie come l'ipertensione indotta dalla gravidanza.

Con l'aggiunta del rapporto sFlt-1/PIGF all'attuale diagnosi standard, è possibile confermare o escludere la **diagnosi di pre-eclampsia** in una donna sintomatica.²

In donne che hanno avuto diagnosi di pre-eclampsia, il rapporto sFlt-1/PIGF è un importante **elemento predittivo di successivo esito negativo materno e fetale** e può essere di utilità per la continua gestione della gravida.⁵

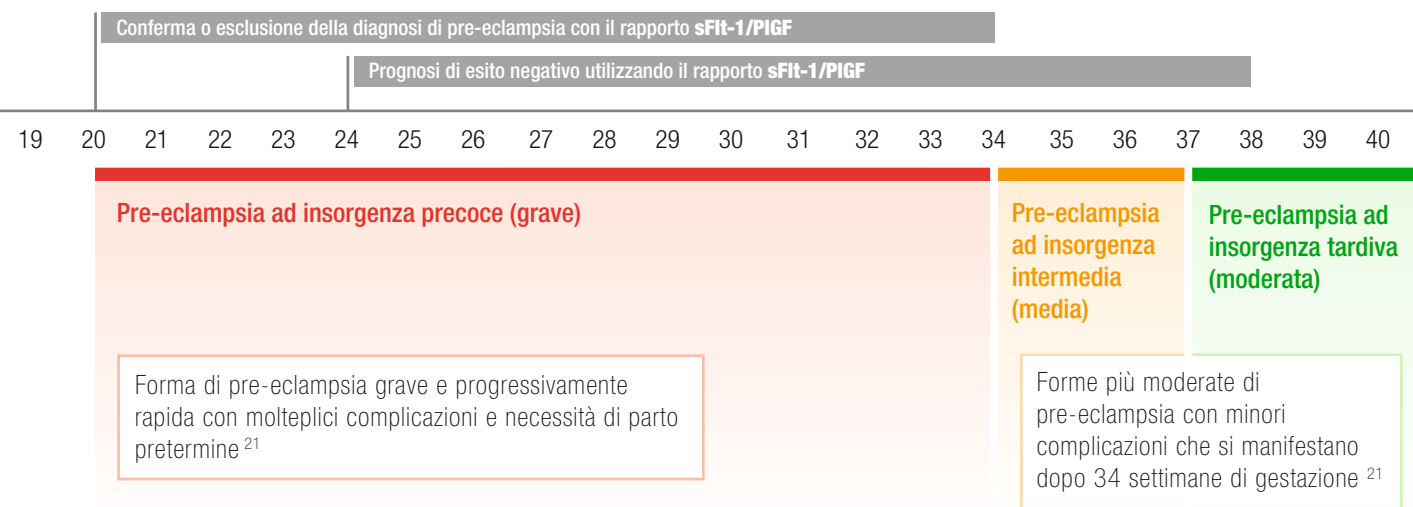


Figura 6 I primi sintomi clinici di pre-eclampsia vengono osservati dopo 20 settimane di gestazione. L'età gestazionale alla comparsa, correla con la gravità delle conseguenze materne e fetali.²



Pannello completo per la pre-eclampsia

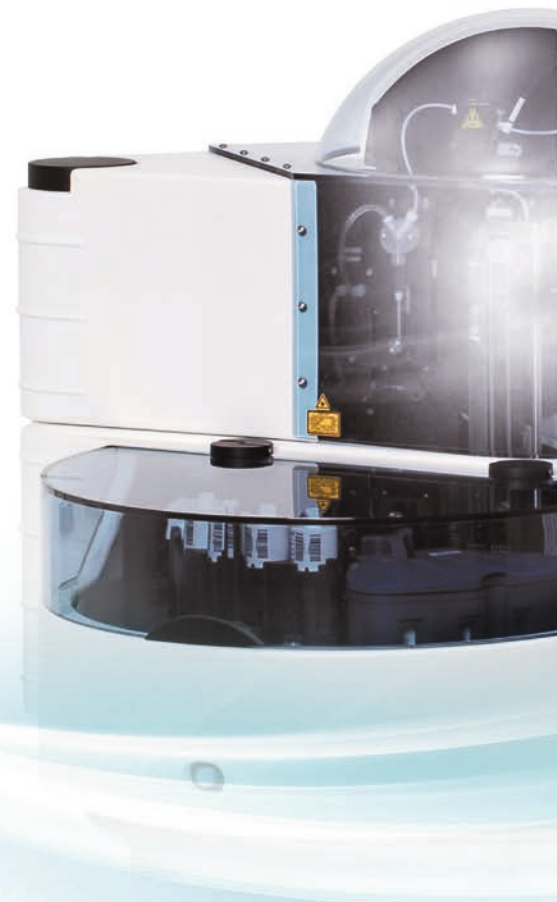
Da uno screening sicuro ad una diagnosi migliorata con i B·R·A·H·M·S sFlt-1 e PlGF

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

Saggio automatizzato in immunofluorescenza per la determinazione quantitativa della concentrazione di sFlt-1 (tirosin chinasi 1 FMS-simile solubile, conosciuto anche come recettore-1 per VEGF) nel siero umano

- 75 determinazioni a confezione
- 9 minuti il tempo di incubazione
- Calibrazione a due punti
- Kit di controlli monoparametrici su 3 livelli
- Ampio intervallo di misurazione: 22-90000 pg/mL
- Precisione eccellente

Con il limite più basso di rilevamento pari a 22 pg/mL e quello più alto di 90000 pg/mL, B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR è in grado di offrire l'intervallo di misurazione atteso per un **rilevamento affidabile dei valori clinici di sFlt-1 durante tutta la gravidanza.**



sFlt-1
PIGF



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

Saggio automatizzato in immunofluorescenza per la determinazione quantitativa della concentrazione di PIGF (fattore di crescita placentare) nel siero umano. Il saggio è specifico per la misurazione della PIGF-1 umana libera.

- 75 determinazioni a confezione
- 29 minuti il tempo di incubazione
- Calibrazione ad un solo punto
- Kit di controlli monoparametrici su 3 livelli
- Ampio intervallo di misurazione: 3,6-7000 pg/mL
- Precisione eccellente

Con una sensibilità analitica di 3,6 pg/mL ed un limite superiore di 7000 pg/mL B·R·A·H·M·S PIGF plus KRYPTOR è in grado di offrire la più alta sensibilità richiesta per la **misurazione dei livelli di PIGF nel primo trimestre** così come un ampio intervallo di misurazione per **valutare con affidabilità i valori clinici nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.**

Eccezionalmente preciso,
veloce e di facile utilizzo

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

16 anni di risultati affidabili
16 anni di decisioni sicure

- Tutti i modelli KRYPTOR sono approvati FMF
- In uso routinario nei laboratori di tutto il mondo dal 1999
- Precisione eccellente e stabilità dei dati

Biomarcatori Thermo Scientific B·R·A·H·M·S Marcatori per lo Screening Prenatale sui sistemi 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 sviluppo) |
| • B·R·A·H·M·S PAPP-A KRYPTOR | Art. no.: 866.075 |
| • B·R·A·H·M·S PIGF KRYPTOR* | Art. no.: 844.075 |
| • B·R·A·H·M·S PIGF plus KRYPTOR* | Art. no.: 859.075 |
| • B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR* | Art. no.: 845.075 |
| • B·R·A·H·M·S uE3 KRYPTOR | (In sviluppo) |
| • B·R·A·H·M·S Fast Screen pre I plus Software | Art. no.: 105750 |

* Disponibile su KRYPTOR compact PLUS



Bibliografia

1. Milne et al. *BMJ* 2009; 339: b3129
2. Verlohren et al. *Clin Sci* 2012; 122(2): 43-52
3. Zhang et al. *Obstet Gynecol* 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. Schnettler et al. *BJOG* 2013; 120: 1224-32
7. Verlohren et al. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 161.e1-11
8. Haggmann et al. *Clin Chem* 2012; 58(5), 837-45
9. B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR Instructions for use, 2013
10. Levine et al. *N Engl J Med* 2004; 350: 672-83
11. De Vivo et al. *Acta Obstet et Gynecol* 2008; 87: 837-42
12. Thadhani et al. *J Clin Endo* 2004; 89(2): 770-5
13. Romero et al. *J Matern fetal Neonatal Med* 2008; 21:9-23
14. Akolekar et al. *Prenat Diagn* 2011; 31: 66-74
15. Bujold et al. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 402-14
16. WHO. *World Health Report* 2005: 63
17. Duley et al. *Semin Perinatol* 2009; 33(3): 130-7
18. Definition of the American College of Obstetrics and Gynecology
19. Sibai et al. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: e481-7
20. Powe et al. *Circulation* 2011;123: 2856-69
21. Poon et al. *Hypertension* 2009; 53: 812-8

thermoscientific.com/brahms

© 2015 Thermo Fisher Scientific Inc. Tutti i diritti riservati.

KRYPTOR is a registered trademark of CIS bio international, licensed for use by B·R·A·H·M·S, a part of Thermo Fisher Scientific. All other trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries. All data regarding specifications, terms and pricing correspond to the existing knowledge at the time of the printing. We are not responsible for any errors, misprints or changes. Reprint, also in parts, solely with prior written consent of B·R·A·H·M·S GmbH.

I prodotti di Thermo Fisher Scientific sono distribuiti in tutto il mondo; non tutti gli usi previsti e le applicazioni menzionate in questo stampato sono registrati in ogni Paese.



DASIT S.P.A.
Via R. Merendi, 22
20010 Cornaredo (MI)
Tel. 02 93 991 1
Fax 02 93 991 390
www.dasitdiagnostica.it

Thermo
SCIENTIFIC

A Thermo Fisher Scientific Brand