MUDr. Olga Bálková, Roche s.r.o., Diagnostics Division

Studie PROGNOSIS

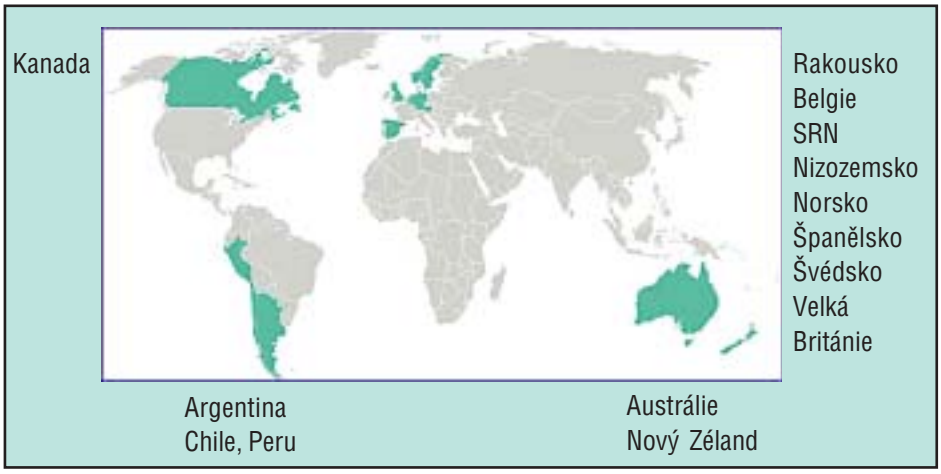
Krok směrem k predikci poruch placentace

Cílem mezinárodní studie PROGNOSIS bylo zjistit, zda krevní testy mohou nejen diagnostikovat, ale i krátkodobě predikovat závažné těhotenské patologie způsobené poruchami placentace. První velmi povzbudivé výsledky byly zveřejněné vloni v prosinci na prestižním kongresu COGI v Paříži.

Predikce poruch placentace je žádoucí a možná

PROGNOSIS (Prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia study) je mezinárodní, multicentrická, prospektivní, dvojitě slepá, neintervenční studie, která byla realizovaná ve třiceti centrech čtrnácti zemí světa čtyř kontinentů (Obr. 1) od prosince 2010 do ledna 2014. V rámci studie bylo sledováno 1 273 těhotných žen ve třetím trimestru gravidity (gestační věk 24+0 až 36+6) vyšetřených pro podezření (nikoli manifestní průběh) na život ohrožující poruchy placentace (preeklampsie/eklampsie/HELLP syndrom). Jejím primárním cílem (Obr. 2) bylo stanovit a validovat cut-off hodnoty poměru sérových koncentrací angiogenních faktorů sFlt-1/PlGF pro vyloučení (rule-out) nebo potvrzení (rule-in) poruch placentace. Sekundárním cílem studie bylo najít korelaci mezi nízkými a vysokými hodnotami poměru sérových koncentrací sFlt-1/PlGF a absencí, resp. přítomností mateřských a fetálních onemocnění v důsledku poruch placentace.

V rámci studie se sledovaly i náklady na vyšetření a léčbu a je plánovaná zdravotně-ekonomická analýza.



Obr. 1: Účastnické státy studie PROGNOSIS

Prokázat, že *nízká* hodnota poměru koncentrací sFlt-1/PlGF predikuje nepřítomnost PE/eklampsie/HELLP sy během 1 týdne	**RULE-OUT**
Prokázat, že *vysoká* hodnota poměru koncentrací sFlt-1/PlGF predikuje nástup PE/eklampsie/HELLP sy během 4 týdnů	**RULE-IN**

Obr. 2: Primární cíle studie PROGNOSIS. PE = preeklampsie.

Využití patofyziologických poznatků v laboratorní diagnostice

Preeklampsie, eklampsie, HELLP syndrom a intrauterinní růstová retardace plodu jsou následky poruch placentace v časných stadiích gravidity s potenciálně život ohrožujícími následky po 20. týdnu těhotenství jak pro matku, tak pro dítě. Rozsáhlé výzkumy prokázaly, že významnou roli v patofyziologii poruch placentace hrají angiogenní faktory. V laboratorní rutině je možné na automatizovaných systémech stanovit sérové koncentrace proangiogenně působícího placentárního růstového faktoru (PlGF) a antiangiogenně působící rozpustné fsm-like tyrozinkinázy 1 (sFlt-1). Klinické studie ze začátku tisíciletí ukázaly, že poměr koncentrací těchto dvou faktorů má vyšší výpovědní hodnotu, než posuzování koncentrací obou mar-

kerů odděleně. Patofyziologické poznatky se tak staly součástí diagnostiky poruch placentace.

Společnost Roche představila testy pro laboratorní diagnostiku poruch placentace na imunochemickém analyzátoru Elecsys®/**cobas e** v roce 2010. Stejně důležitá je možnost užití plně automatizovaných krevních testů i k predikci onemocnění.

Novinky z Paříže

Účastníci 20. Světového kongresu COGI (Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility), kteří přijali pozvání na satelitní sympozium společnosti Roche, měli možnost seznámit se s prvními výsledky studie PROGNOSIS. Zajímavého sdělení důležitých výsledků studie se ujal její hlavní řešitel, Prof. Holger Stepan, přednosta Gynekologicko-porodnické kliniky Univerzitní nemocnice v Lipsku.

Prof. Holger Stepan

Do statistického zpracování byla zařazená data 1 050 těhotných žen, u kterých byly k dispozici všechny potřebné údaje. Šlo o ženy s podezřením na projevy poruch placentace, u kterých byly zachycené tyto změny zdravotního stavu: nově vzniklá hypertenze (u 29,5 % probandů), zhoršení preexistující hypertenze (13,8 %), nově vzniklá proteinurie (36,8 %), zhoršení preexistující proteinurie (1,1 %), subjektivní příznaky a známky (epigastrická bolest, výrazné otoky, bolesti hlavy, poruchy vidění, náhlý nárůst tělesné hmotnosti), nálezy související s poruchami placentace (abnormální dopplerovská sonografie uterinních tepen). Ženy byly vyšetřené pětkrát v průběhu čtyř týdnů (v týdenních intervalech) a jednou před porodem. Bylo provedeno klinické vyšetření těhotných, zaznamenáván zdravotní stav žen a plodů, jednou bylo provedené ultrazvukové vyšetření plodu a pětkrát odběr biologického materiálu (v týdenních intervalech) – krve na stanovení biomarkerů a moči pro detekci proteinurie. Sérové stanovení koncentrací sFlt-1 a PlGF bylo provedeno na analyzátoru Elecsys® (Roche Diagnostics).

Výskyt poruch placentace v rámci sledování byl 19 procent. 197 žen bylo postiženo preeklampsií, 2 ženy HELLP syndromem. Žádná žena neprodělala eklampsii. Studie PROGNOSIS definovala cut-off hodnoty pro vyloučení preeklampsie/eklampsie/HELLP syndromu v průběhu jednoho týdne následujícího po stanovení poměru sérových koncentrací sFlt-1/PlGF a pro potvrzení rozvoje poruch placentace v průběhu čtyř týdnů po odběru krve. Výsledky jsou uvedené na obrázcích 3 a 4. Cenným přínosem je stanovení těchto cut-off hodnot pro zachycení časného nástupu preeklampsie/eklampsie/HELLP syndromu, kdy jsou zdravotní důsledky předčasného porodu pro plod obzvláště závažné.

Pro **vyloučení preeklampsie** v průběhu jednoho týdne byla nalezena a validována hodnota poměru sérových koncentrací **sFlt-1/PlGF <38**. Pro diagnostiku časného nástupu preeklampsie (do 34. týdne gravidity) platí hodnota sFlt-1/PlGF ≥ 85 a pro pozdní nástup preeklampsie sFlt-1/PlGF ≥110.

Podle prvních zveřejněných výsledků koreluje poměr sérových koncentrací sFlt-1/PlGF s fetálními/neonatálními komplikacemi. Nízká hodnota poměru (<38) je spojená s absencí fetálních komplikací v průběhu 1 týdne, vysoká hodnota (>38) je spojená s fetálními komplikacemi v průběhu 4 týdnů (intrauterinní růstová retardace plodu, abrupce placenty, respirační tíseň, perinatální/fetální úmrtí, porod < 34. týdnem gravidity, nekrotizující enterokolitida, mozkové intraventrikulární krvácení).

Výsledky studie PROGNOSIS umožní rozšíření klinického využití poměru sFlt-1/PlGF z roviny dobré a účinné pomůcky v diagnostice do oblasti predikce a včasné stratifikace rizik. Včasná identifikace žen s vysokým rizikem rozvoje preeklampsie/eklampsie/HELLP syndromu umožní zdravotníkům předejít nejzávažnějším zdravotním dopadům nemocí a zamezí zbytečným výdajům na zdravotní péči nebo na zbytečnou okamžitou hospitalizaci vlivem mylné pozitivní diagnózy.

sFlt-1/PlGF ≥ 85	Diagnóza	**99,5% specifičnost** žena trpí preeklampsií Senzitivita: 88,0 %
sFlt-1/PlGF < 85 ≥ 38	Predikce rule-in během příštích 4 týdnů	**38,6% PPV** žena má vysoké riziko pro vývoj preeklampsie během příštích 4 týdnů
sFlt-1/PlGF < 38	Predikce rule-out pro příští 1 týden	**99,1% NPV** ženu nepostihne preeklampsie v průběhu příštího 1 týdne

Obr. 3: Časný nástup preeklampsie, týdny gestace 20+0 – 33+6 dnů

sFlt-1/PlGF ≥ 110	Diagnóza	**95,5% specifičnost** žena trpí preeklampsií Senzitivita: 58,2 %
sFlt-1/PlGF < 110 ≥ 38	Predikce rule-in během příštích 4 týdnů	**38,6% PPV** žena má vysoké riziko pro vývoj preeklampsie během příštích 4 týdnů
sFlt-1/PlGF < 38	Predikce rule-out pro příští 1 týden	**99,1% NPV** ženu nepostihne preeklampsie v průběhu příštího 1 týdne

Obr. 4: Pozdní nástup preeklampsie – 34. týden gestace až do konce gravidity