

Скрининг 1 триместра. Презеклампися.

Ульянова Елена

Менеджер по продуктам Пренатальный скрининг

27/06/2015

Proprietary & Confidential

Оглавление

- Скрининг на преэклампсию (ПЭ) в первом триместре
 - Преэклампсия – последствия для матери и ребенка
 - Зачем нужен ранний скрининг ПЭ?



Thermo Fisher PNS Portfolio

- Скрининг на анэуплоидию 1 триместра (PAPP-A, Free β hCG, PIGF)
 - Золотой стандарт с 1999г, все приборы одобрены ФМП (FMF)
- Скрининг на анэуплоидию 2 триместра (AFP & hCG + β / Free β hCG)
- **Преэклампсия**
 - 1Т скрининг: PIGF, PAPP-A
 - 2/3Т диагноз и прогноз: sFlt-1/PIGF
- **Подсчет риска**
 - Медианы (для Криптора) интегрированы в Astraia

Преэклампсия

- Нарушение связанное с беременностью
- 50.000 смертей беременных, 15% преждевременных родов в год
- Распространенность 2-8%
- Определение: возникновение гипертонии и протеинурии после 20 недели беременности
- Прогрессирующее заболевание. Эклампсия окончательная наиболее тяжелая стадия
- Долгосрочные осложнения для женщины и ребенка

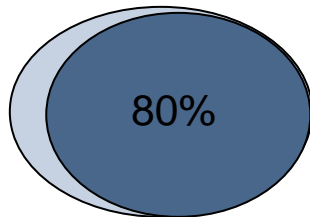
Актуальность

1. Большая разница в частоте ПЭ и Э по стране – от 0.3 до 25%.
2. Тяжелые формы ПЭ увеличиваются или практически не снижаются:
 - 1991 – 11 %
 - 2005 – 21,6 %
 - 2010 – 19 %
 - 2012 – 17-18 %
 - 2013 – 18-19 %
3. Частота ПЭ в 2-3 раза выше, чем в развитых странах.
4. Умирают от тяжелых форм ПЭ и Э – 10 %

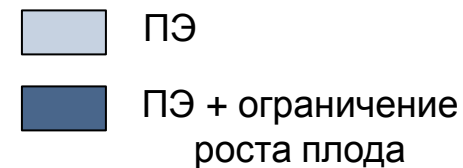
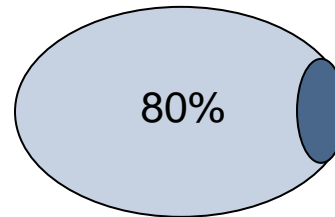
Преэклампсия: классификация

- **Ранняя ПЭ** необходимо родоразрешение до 34 недели
→ быстро прогрессирует, множественные осложнения, высокая смертность, потеря плода
- **средняя/ поздняя ПЭ** необходимо родоразрешение после 34 недели

Ранняя ПЭ
Плацентарный компонент



Поздняя ПЭ
Материнский компонент (?)



Akolekar R et al (2011); Prenat Diagn: 31: 66-74

Преэклампсия: терапия

- Лечение
 - Извлечение плаценты (кесарево сечение/роды)
- Пилотный проект: «вымывание» sFlt-1 (аферез)
 - циркулирующий sFlt-1 ↓; протеинурия и кровяное давление стабилизируются
 - Продление беременности на 15-23 дня; наблюдается рост плода

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

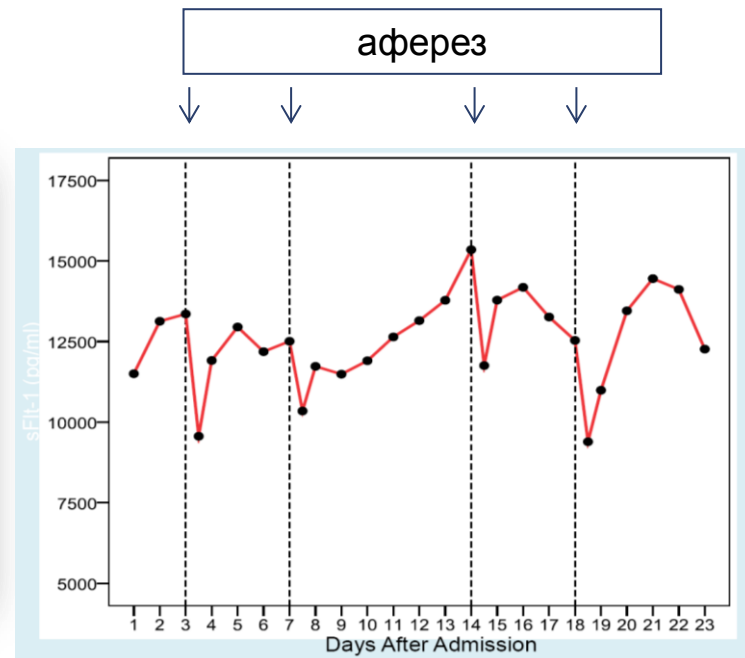


Pilot Study of Extracorporeal Removal of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 in Preeclampsia

Ravi Thadhani, Tuelay Kisner, Henning Hagmann, Verena Bossung, Stefanie Noack, Wiebke Schaarschmidt, Alexander Jank, Angela Kribs, Oliver A. Cornely, Claudia Kreyszig, Linda Hemphill, Alan C. Rigby, Santosh Khedkar, Tom H. Lindner, Peter Mallmann, Holger Stepan, S. Ananth Karumanchi and Thomas Benzing

Circulation. 2011;124:940-950; originally published online August 1, 2011;
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034793

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2011 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539



Преэклампсия: предотвращение

- Аспирин в низких дозах мета-анализ
 - Протестированы ранние вещества, подтверждено действие аспирина
 - Аспирин в низких дозах может снизить ПЭ до $\approx 50\%$
 - Необходимо начинать терапию (75-150 мг/день) : **до 16 недели беременности!!!**

Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy

A Meta-Analysis

Emmanuel Bujold, MD, MSc, Stéphanie Roberge, MSc, Yves Lacasse, MD, MSc, Marc Bureau, MD, François Audibert, MD, MSc, Sylvie Marcoux, MD, PhD, Jean-Claude Forest, MD, PhD, and Yves Giguère, MD, PhD

Bujold, E., Gynecol 2010,116(2 Pt 1),402-14

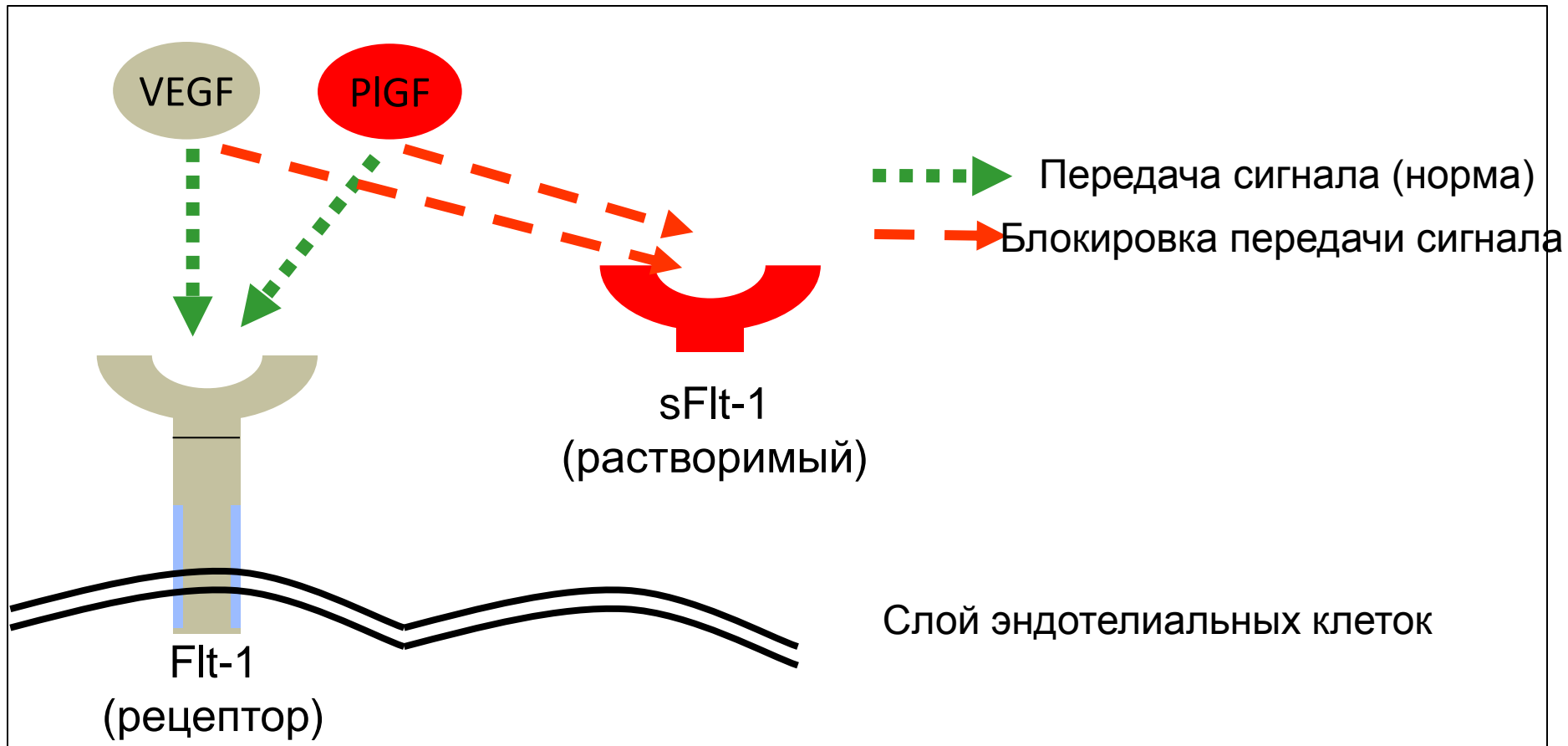
Оглавление

- Скрининг на преэклампсию (ПЭ) в первом триместре
 - Преэклампсия – последствия для матери и ребенка
 - Зачем нужен ранний скрининг ПЭ?



Факторы ангиогенеза

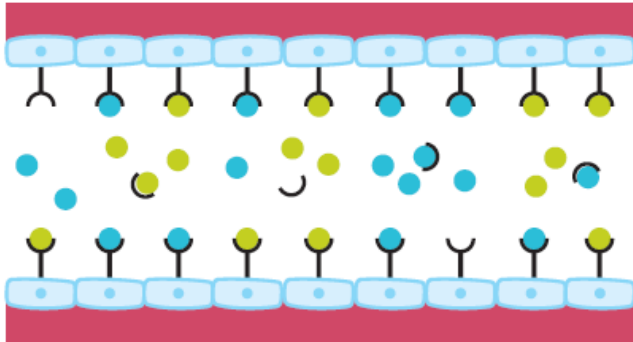
- Проангиогенные: VEGF, PlGF → способствует росту эндотелия
- Антиангиогенные: sFlt-1 → антагонист VEGF/PlGF



VEGF = Vascular Endothelial growth factor; PlGF = Placental Growth Factor; (s)Flt-1 = (soluble) FMS like Tyrosine Kinase

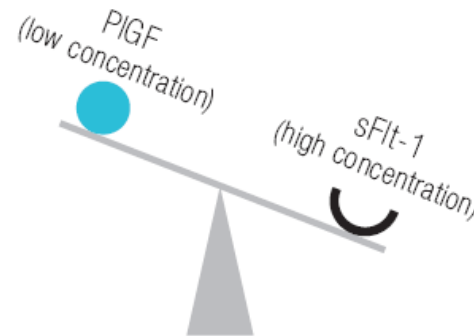
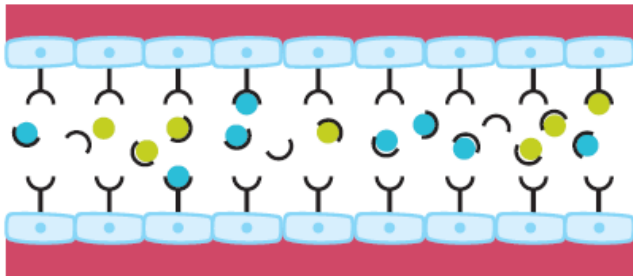
Дисбаланс ангиогенных факторов

Вазодилатация



Y Flt-1
● VEGF
● PlGF
◡ sFlt-1

Здоровая беременность



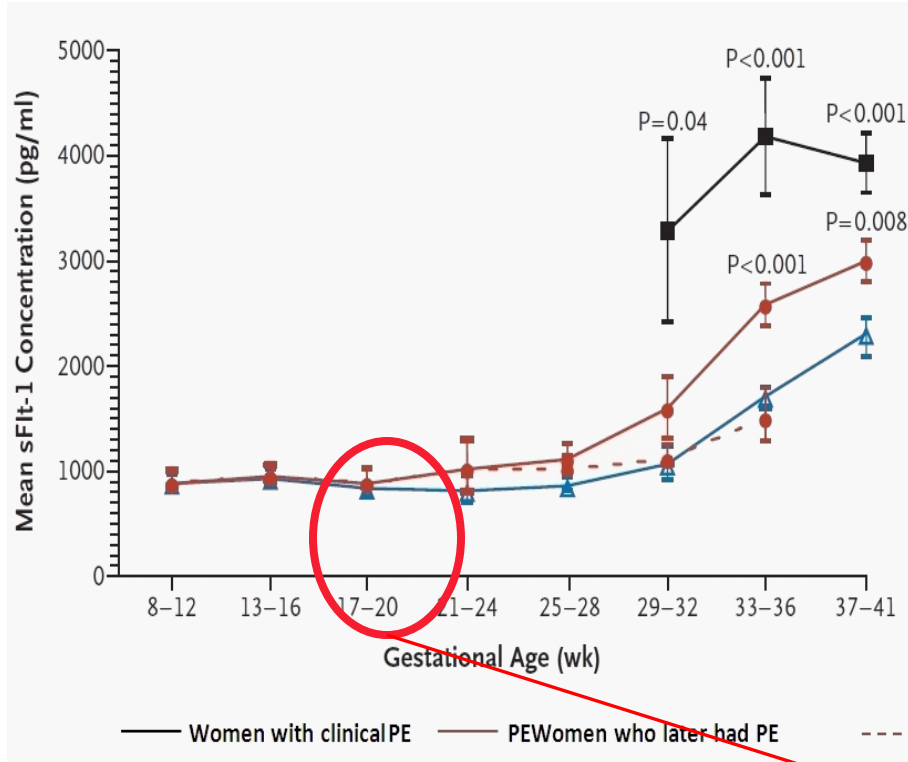
Преэклампсия

Вазоконстрикция

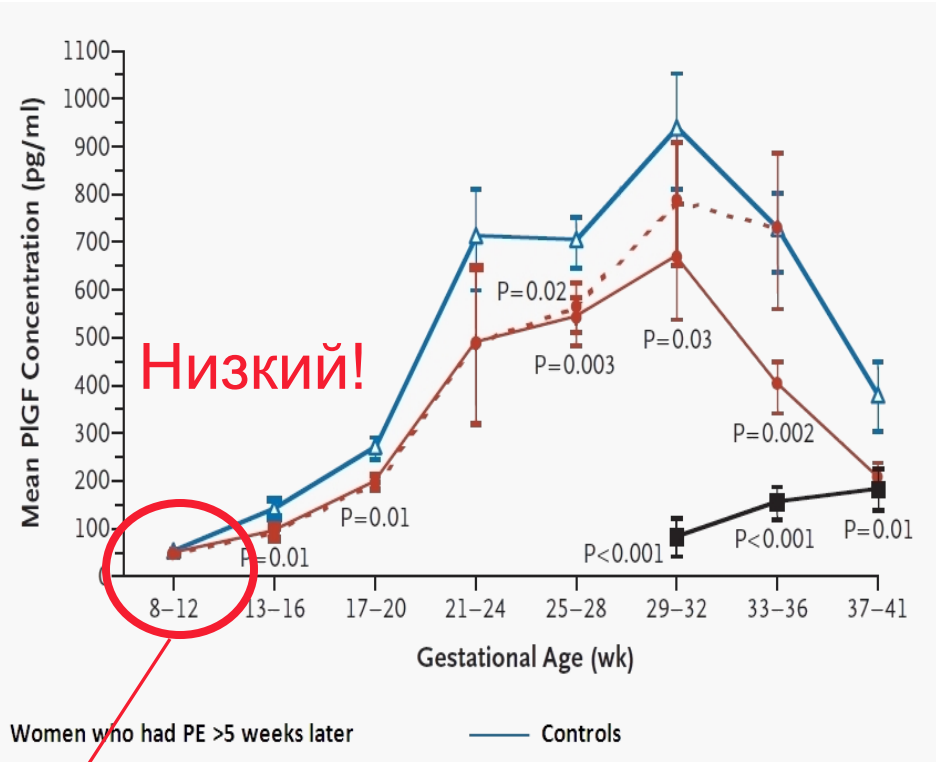
Yuan HT et al (2005); Curr Top Dev Biol: 71: 297-312

Факторы ангиогенеза

sFlt-1 во время беременности



PlGF во время беременности



Разница уровней факторов у здоровых и с преэклампсией

Levine RJ et al , 2004

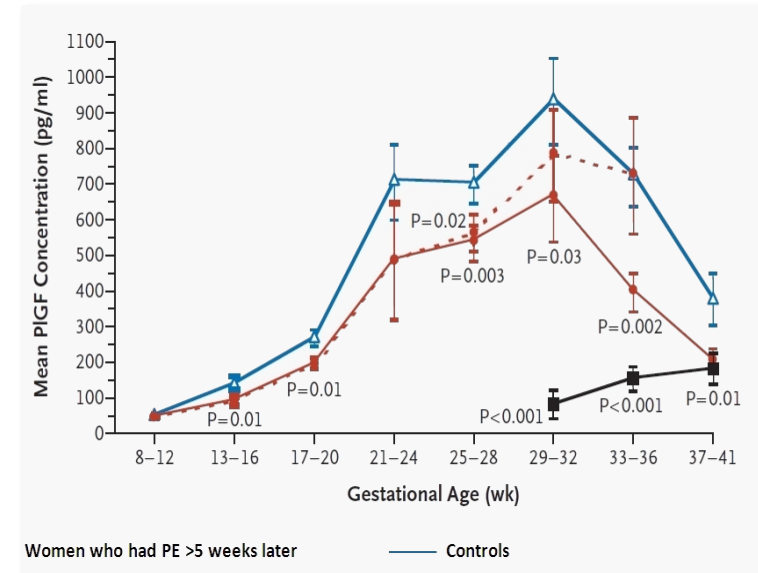
Скрининг на преэклампсию на 11-13 неделе

- Уровень PIGF значительно снижен у женщин с преэклампсией за недели до начала клинических проявлений

	Normal pregnancy (n = 80)	PE (n = 40)
SFlt1 (pg/ml)	973 ± 490	1048 ± 657
PIGF (pg/ml)	63 ± 145	23 ± 24 ^a

Values are expressed as means ± SD.

Thadhani et al, 2004



Необходимо начать терапию низкими дозами аспирина до 16 недели

Скрининг на преэклампсию на 11-13 неделе

- Стратегия скрининга: совмещенный скрининг!
 - Материнские характеристики
 - Среднее артериальное давление (САД)
 - Uterine artery Doppler (Uterine PI)
 - PIGF, PAPP-A
- Необходим алгоритм для подсчета риска
 - алгоритм от ФМП (FMF UK) – Astraia - содержит медианы для подсчета BRAHMS PIGF

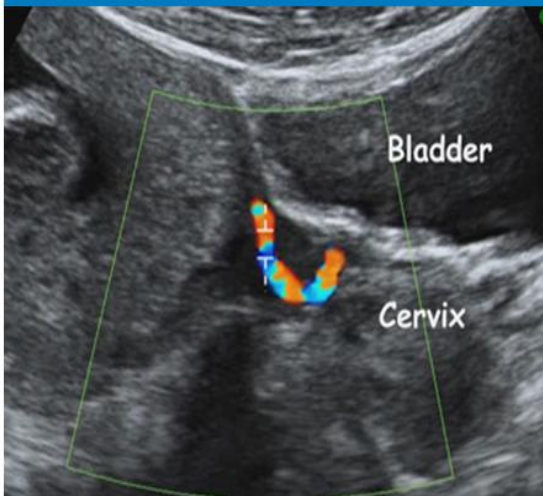
Скрининг на преэклампсию на 11-13 неделе

Среднее артериальное давление (САД)

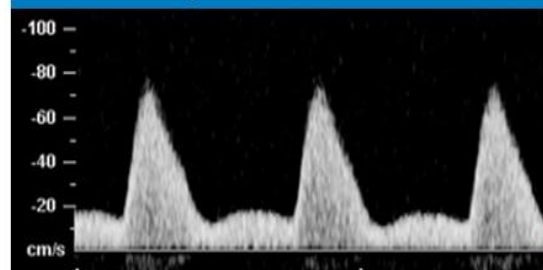
- Автоматизированное устройство
- Рекомендация ФМП
- UAPI (сканирование артерий матки доплер)
 - Измерение UAPI
 - Сертификация от ФМП



Color Doppler of uterine arteries



Uterine artery waveform



Скрининг на преэклампсию на 11-13 неделе

- Изменение маркеров

Median MoM	САД	UAPI	PAPP-A	PIGF
Unaffected	↔ 1.00	↔ 1.02	↔ 1.02	↔ 0.99
Ранняя ПЭ	↑ 1.10	↑ 1.47	↓ 0.63	↓ 0.64
Средняя ПЭ	↑ 1.08	↑ 1.28	↓ 0.79	↓ 0.72
Поздняя ПЭ	↑ 1.06	↑ 1.11	↓ 0.90	↓ 0.85

САД= среднее артериальное давление

UAPI = Umbilical Artery Pulsatility Index

Скрининг преэклампсии: Частота выявления

- Частота выявления с ложным положительным результатом 5%

Параметры скрининга	ЛПР (%)	Частота выявления (%)		
		ПЭ < 34 нед*	ПЭ < 37 нед	ПЭ < 42 нед
Материнские характеристики	5	36	33	29
PAPP-A	5	44	37	32
PIGF	5	59	41	29
PAPP-A and PIGF	5	60	43	30
САД	5	58	44	37
UAPI	5	59	40	31
САД and UAPI	5	80	55	35
САД, UAPI and PAPP-A	5	82	53	36
САД, UAPI and PIGF	5	87	61	38
САД, UAPI, PAPP-A and PIGF	5	93	61	38

* Требуется родоразрешение до 34 недели

Poon LC et al ,Prenatal Diagn 2014

Скрининг преэклампсии: Частота выявления

- Частота выявления с ложным положительным результатом 10%

Параметры скрининга	ЛПР (%)	Частота выявления (%)		
		ПЭ < 34 нед	ПЭ < 37 нед	ПЭ < 42 нед
Материнские характеристики	10	51	43	40
PAPP-A	10	55	48	42
PIGF	10	72	54	40
PAPP-A and PIGF	10	74	56	41
САД	10	73	59	54
UAPI	10	75	55	42
САД and UAPI	10	90	72	57
САД, UAPI and PAPP-A	10	93	75	57
САД, UAPI and PIGF	10	96	77	53
САД, UAPI, PAPP-A and PIGF	10	96	77	54

Скрининг преэклампсии:

Зачем нужен скрининг преэклампсии в 1Т?

- Первые клинические симптомы проявляются после 20недели

НО

- Нужно начинать аспирин в низких дозах до 16 недели. Только для группы высокого риска
- Наблюдение женщин с повышенным риском

Характеристики теста BRAHMS PIGF KRYPTOR

BRAHMS PIGF KRYPTOR	
Объем образца	70 µL
Тип образца	сыворотка
Общий диапазон измерения	3.6 – 7000 pg/mL*
Лимит обнаружения (LOD)	3.6 pg/mL
Функциональная чувствительность анализа	6.7 pg/ml**
Время инкубации	29 минут
Стабильность установленного набора	15 дней
Стабильность калибровки	7 дней
Число тестов в наборе	75
Разведение	Не применяется ***

* Большой диапазон измерения покрывает концентрации всех образцов из 1Т без риска хук эффекта

** Клинический диапазон в первом триместре: 20-50 pg/mL

*** Разбавление невозможно для PIGF , поскольку это изменит соотношение PIGF и sFlt-1

PIGF характеристики теста: кроссреактивность

- Основные изоформы PIGF-1 и PIGF-2
- Клинические тесты для PIGF-1, но кроссреактивность с PIGF-2/PIGF3

PIGF тест	Кроссреактивность с PIGF-2	Кроссреактивность с PIGF-3
BRAHMS KRYPTOR PIGF plus	13%	4%
PerkinElmer AutoDelfia	28%	20%
PerkinElmer DELFIA Xpress	16%	5%
Roche cobas/Elecsys	28%	Нет данных

**BRAHMS PIGF
KRYPTOR самая
низкая
кроссреактивность –
наибольшая
чувствительность**

Fetal Diagnosis
and Therapy

Fetal Diagn Ther
DOI: 10.1159/000357842

Received: November 6, 2013
Accepted after revision: November 28, 2013
Published online: January 23, 2014

Maternal Serum Placental Growth Factor (PIGF) Isoforms 1 and 2 at 11–13 Weeks' Gestation in Normal and Pathological Pregnancies

Marta Nucci^a Leona C. Poon^a Gaiane Demirdjian^b Bruno Darbouret^b
Kypros H. Nicolaides^a

^aHarris Birthright Research Centre of Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK; ^bClinical Diagnostic Division, Thermo Fisher Scientific, Nimes, France

PIGF характеристики теста: медианы

- **BRANMS PIGF: недельные медианы 8-14 недель (единственный производитель)**

Продолжительное исследование, проведённое британским Фондом медицины плода, в котором приняли участие 798 беременных женщин и использовался набор B·R·A·H·M·S PIGF KRYPTOR, показало следующие результаты:

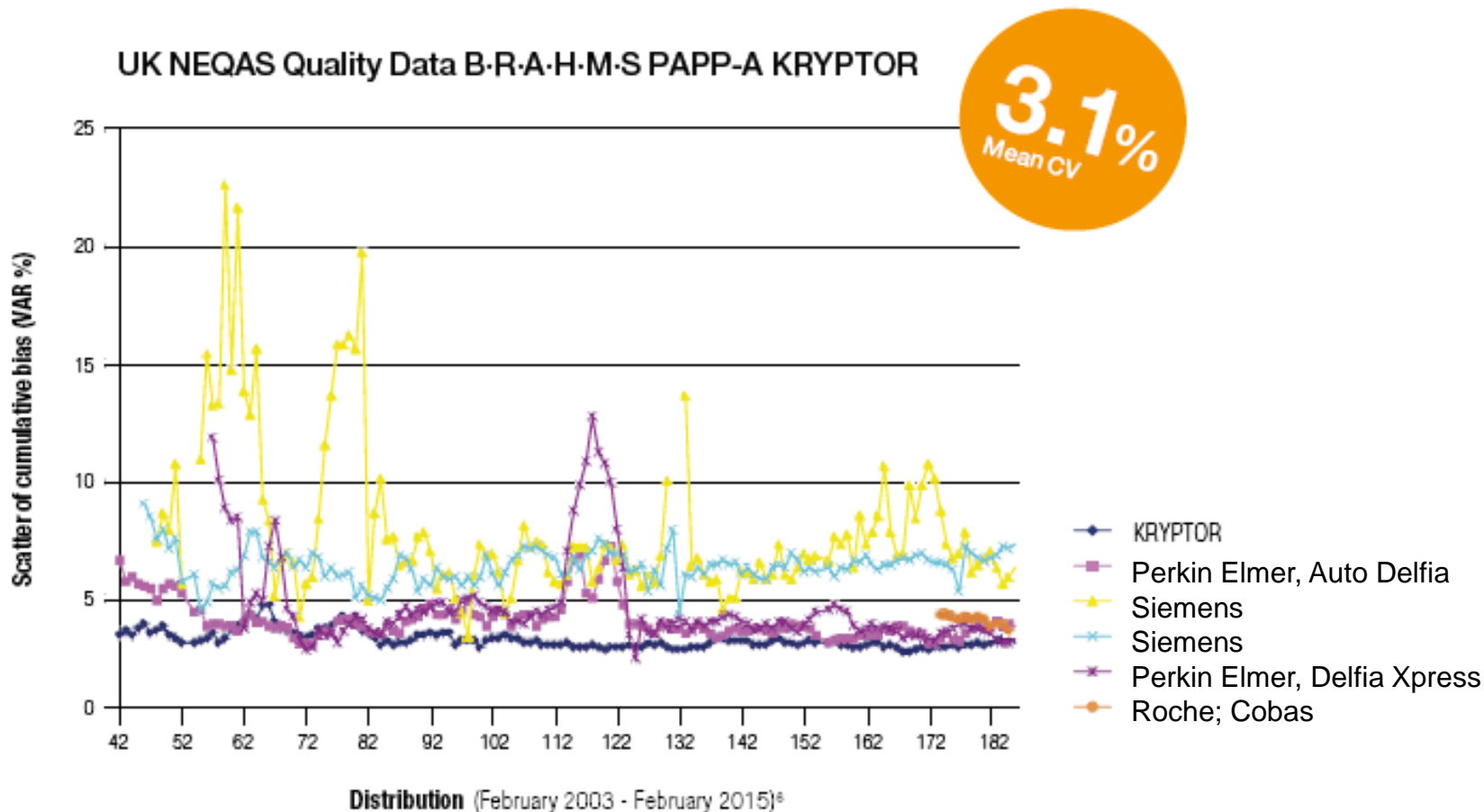
Внутриутробный возраст плода	n	5-й процентиль (пкг/мл)	Среднее (пкг/мл)	95-й процентиль (пкг/мл)
8	99	9,3	17,1	28,9
9	100	11,7	22,7	37,8
10	150	16,2	28,2	55,0
11	83	19,0	32,7	61,0
12	231	21,3	42,3	96,7
13	122	25,2	54,7	100,4
14	13	34,3	61,6	132,0

Инструкции для применения PIGF наборов

Тест (Фирма)	DELFIA Xpress PIGF (Perkin Elmer)	Auto DELFIA PIGF (Perkin Elmer)	B.R.A.H.M.S PIGF KRYPTOR (ThermoFisher)
Объем образца	40 µL	50 µl	70 µl
Время инкубации	30 мин	2.5 ч	29 мин
Число тестов	96 (72)	96	75
Диапазон измерения	7 - 4000 pg/mL	5.6- 4 000 pg/mL	3.6 - 7 000 pg/mL
Медианы, недели	H9 = 16.9 pg/ml H13 = 33.6 pg/mL	H9 = 26.5 pg/ml H13 = 44.7 pg/mL	H8 = 17.1 pg/ml H14 = 61.6 pg/mL
Лимит обнаружения (LOD)	5 pg/mL	3 pg/ml	3.6 pg/mL
Функциональная чувствительность теста (FAS)	7 pg/mL	?	6.7 pg/mL
Контроли (число+ концентрация)	2 (~33 - 95 pg/mL)	2 (~33 - 95 pg/mL)	3 (~ 30 - 100 - 400 pg/mL)
Стабильность установленного набора	14 дней	?	29 дней

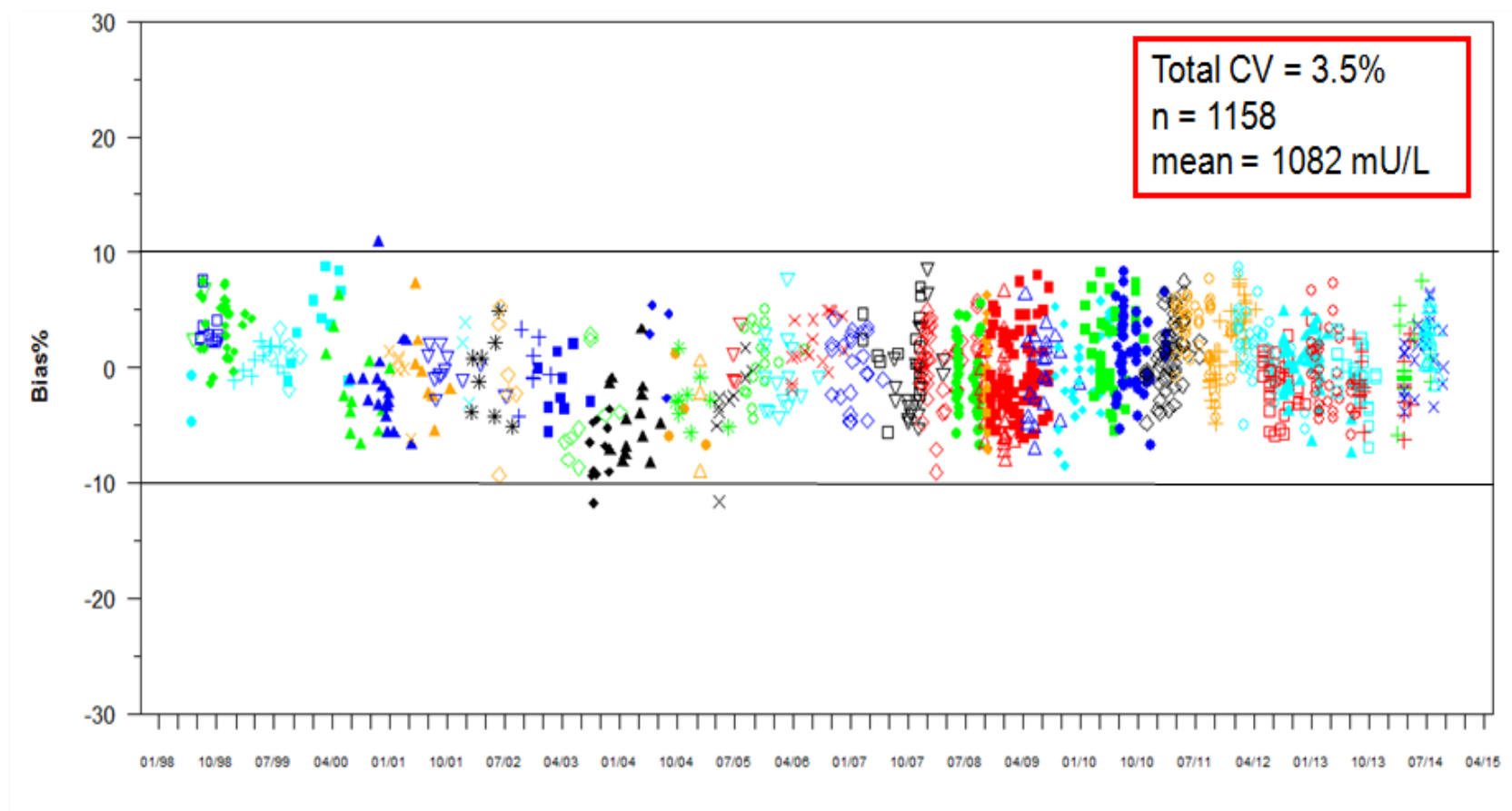
Thermo Fisher: качество тестов

- Результаты независимого контроля качества UKNEQAS
- 12 лет лучших результатов!



Thermo Fisher: качество тестов

- Внутренний контроль качества: PAPP-A
- 16 лет. Данные 68 лотов и >1100 тестов, разные калибраторы и разные инструменты KRYPTOR



Необнаружение PAPP-A возможные проблемы



The Association for
**Clinical Biochemistry &
Laboratory Medicine**

Better Science, Better Testing, Better Care

Annals of Clinical Biochemistry

0(0) 1–5

© The Author(s) 2015

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/0004563215590450

acb.sagepub.com



Accepted: 5th May 2015

Undetectable pregnancy-associated plasma protein-A in antenatal serum Down's syndrome screening: a case of assay interference

C Williams¹, K Hambridge¹, M Petchey², JA Martin¹ and K Spencer³

Проблема: невозможно обнаружить PAPP-A (AutoDELFIA)

Может привести к увеличению числа ненужных инвазивных тестов!

Необнаружение PAPP-A возможные проблемы

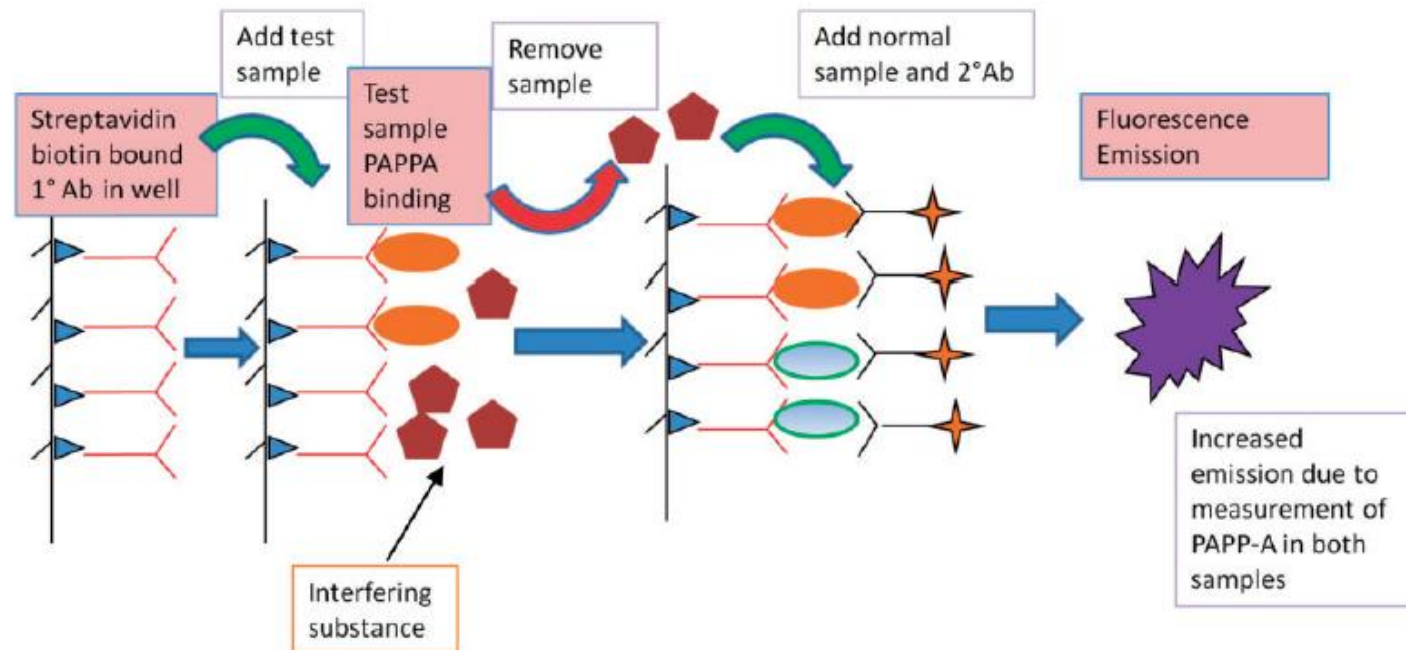


Figure 1. Experimental manual Delfia assay. The sample with suspected interference 'test sample' (TS) is incubated with the primary antibody and then removed prior to the addition of the secondary antibody and the normal maternal control serum. The removal of the test sample and therefore the interfering substance before the addition of the secondary antibody allows binding and an increased signal due to the detection of the PAPP-A in both samples.

Предположение, что помехи происходят на уровне вторичных антител

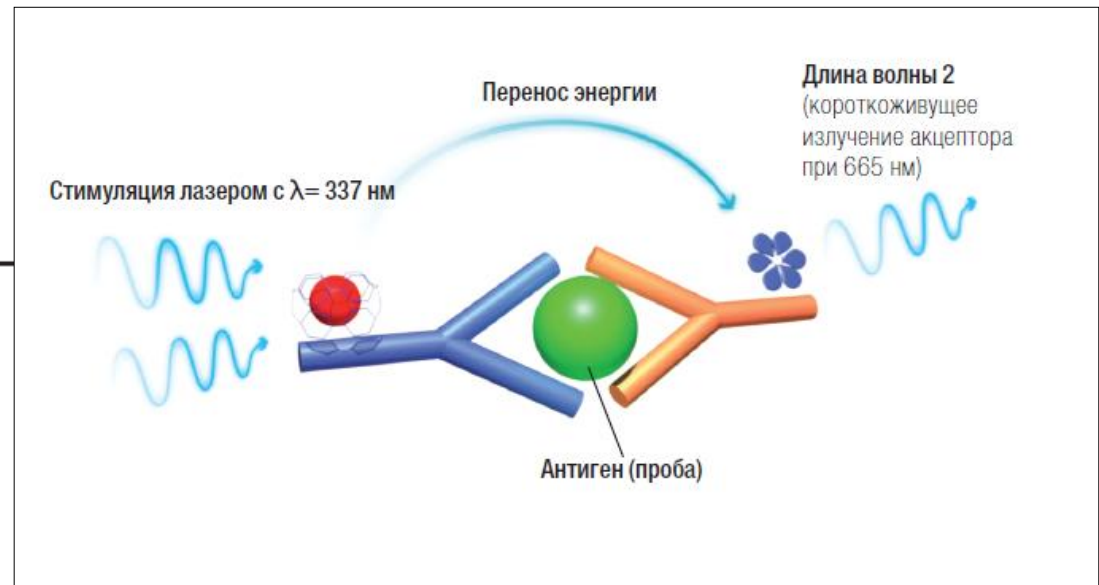
Необнаружение PAPP-A возможные проблемы

Проблемы не обнаружены
в случае BRAHMS PAPP-A
Kryptor

Table 1. Summary of PAPP-A concentration and calculated corrected multiple of the medians (MoMs) in the sample on three different analytical platforms and following incubation with antibody blocking tubes on the PerkinElmer and Brahms system.

Assay system	PAPP-A Conc (mU/L)	Corrected multiple of the mean (MoM)
PerkinElmer AutoDelfia	<25	0.01
BRAHMS Kryptor	1380	0.37
Roche	52	0.02
PerkinElmer assay following incubation with antibody blocking agents (Skybio)	<25	0.01
BRAHMS assay following incubation with antibody blocking agents (Skybio)	1405	0.38

PAPP-A: pregnancy-associated plasma protein-A.



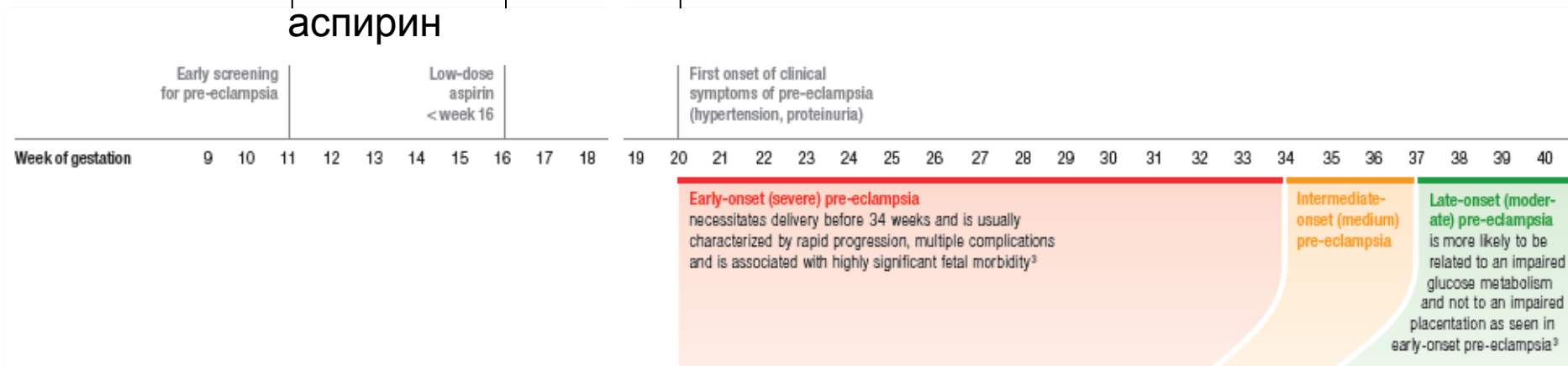
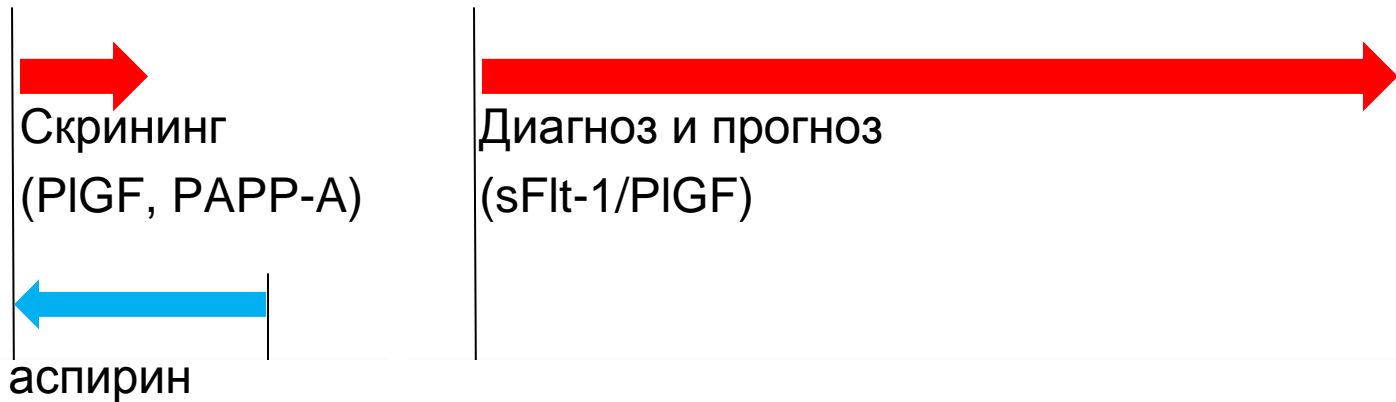
Преимущества скрининга ПЭ на Крипторе

- PIGF самая лучшая **Функциональная чувствительность теста (FAS)** и самая **низкая кроссреактивность** → надежное измерение даже для очень низких клинических значений в образцах 1Т
- PAPP-A → Золотой стандарт скрининга на анеуплоидию с 1999г благодаря **высочайшей точности** ($CV < 3,5\%$) и **минимальной вариации между разными лотами** реагента
- Недельные медианы с 8 по 14 неделю – точность подсчета риска
- Надежная технология Криптора для точного обнаружения аналитов

Литература: Скрининг ПЭ в первом триместре

- Ghulmiyyah, L. and Sibai, B. (2012); Seminars in Perinatology: 36: 56-59
- Khan KS et al (2006); Lancet 367: 1066-74
- The World Health Report 2005
- Nicolaidis, K. H. Fetal Diagn Ther 2011,29(3),183-96
- Powe CE et al (2011); Circulation: 123: 2856-2869
- Akolekar R et al (2011); Prenat Diagn: 31: 66-74
- Bellamy L et al (2007); BMJ: 335: 974
- Jayet PY L et al (2010); Circulation: 122: 488-494
- Levine RJ et al. N Engl J Med 2004; 350:672-83
- Lam C et al. Hypertension 2005; 46:1077-85
- Yuan HT et al (2005); Curr Top Dev Biol: 71: 297-312
- Thadhani, R et al (2011) Circulation; 124: 940-950
- Bujold E et al, Obstet Gynecol (2010); 116:402-14
- Thadhani R et al. JCEM 2004;89:770-775

Pre-eclampsia management throughout pregnancy



Применение аспирина по результатам ПЭ скрининга

Park et al, 2015, UOG

*Ultrasound in
Obstetrics Gynecology*

Еще не опубликовано
но уже принято к
публикации

Accepted Article

Prediction and prevention of early onset pre-eclampsia: The impact of aspirin after first trimester screening

Felicity Park,^{1,3} Kate Russo,¹ Paul Williams,^{1,2} Marilena Pelosi,³ Rachel Puddephatt,³ Mary Walter,³ Constance Leung,¹ Rahmah Saaid,^{3,4} Hasan Rawashdeh,³ Robert Ogle,³ Jon Hyett.^{1,3}

¹Central Clinical School, Faculty of Medicine, University of Sydney, Sydney, Australia.

²Department of Endocrinology, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, NSW, Australia.

³RPA Women and Babies, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, NSW, Australia.

⁴Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia

Corresponding author:

Clinical Professor Jon Hyett

Head of High Risk Obstetrics

RPA Women and Babies

Royal Prince Alfred Hospital

Missenden Road

CAMPERDOWN NSW 2050

AUSTRALIA

Tel: +61 2 9515 8887

Fax: +61 2 9515 3811

Email: jon.hyett@sswahs.nsw.gov.au

Key words: Aspirin, First trimester prediction, Mean arterial pressure, PaPP-A, Pre-eclampsia, Uterine artery Doppler

Применение аспирина по результатам ПЭ скрининга

- **Группа для контроля:** 3066 беременных
 - Скрининг на ПЭ 1Т (РАРР-А, UAPI, САД, анамнез) → no intervention
- **Группа для исследования:** 2717 беременных
 - Скрининг на ПЭ 1Т
 - Группа высокого риска ($\geq 2\%$ риск) → аспирин (150 мг на ночь) до 34 недели
- Сравнение результатов для обеих групп

Применение аспирина по результатам ПЭ скрининга

Контроль: 12 женщин ранняя ПЭ, из них 11 скрининг +

Исследование: 264 группа высокого риска ПЭ и получали аспирин →
только у 1 проявление ПЭ

→ На основании контрольной группы ожидалось 10 случаев ранней ПЭ

→ статистически значимое снижение ранней ПЭ ($p < 0.01$)

Table 1: Pregnancy outcomes for women in observational and interventional cohorts.

	Observational cohort (n (%))	Interventional cohort (n (%))	Significance
Number screened at 11-13 ⁺⁶ weeks	3066	2717	
Live births	3013 (98.27%)	2666 (98.12%)	P=0.67
All PET	71 (2.36%)	38 (1.42%)	P=0.01
PET >37 weeks	46 (1.53%)	28 (1.05%)	P=0.11
All PET <37 weeks	25 (0.83%)	10 (0.37%)	P=0.03
PET between 34-36+6	13 (0.43%)	9 (0.34%)	P=0.57
PET < 34 weeks	12 (0.40%)	1 (0.04%)	P<0.01

Применение аспирина по результатам ПЭ скрининга

Контроль: родоразрешение в 71 случаях ПЭ

Исследование: родоразрешение в 38 случаях ПЭ

→ статистически значимое снижение необходимых родоразрешений ($p < 0.01$)

Table 1: Pregnancy outcomes for women in observational and interventional cohorts.

	Observational cohort (n (%))	Interventional cohort (n (%))	Significance
Number screened at 11-13 ⁺⁶ weeks	3066	2717	
Live births	3013 (98.27%)	2666 (98.12%)	P=0.67
All PET	71 (2.36%)	38 (1.42%)	P=0.01
PET >37 weeks	46 (1.53%)	28 (1.05%)	P=0.11
All PET <37 weeks	25 (0.83%)	10 (0.37%)	P=0.03
PET between 34-36+6	13 (0.43%)	9 (0.34%)	P=0.57
PET < 34 weeks	12 (0.40%)	1 (0.04%)	P<0.01

Применение аспирина по результатам ПЭ скрининга

- Число скрининг + женщин сравнимо в обеих группах
- **НО:** число женщин с ранней ПЭ значительно меньше после применения аспирина

Table 3: Pregnancy outcomes for women with a live birth who screened high risk for ePET in the observational and interventional cohorts.

	Observational cohort (n (%))	Interventional cohort (n (%))	Significance
Number screened high risk at 11-13⁺⁶ weeks	301	264	
Neonatal death (>34 weeks)	1 (0.33%)	1 (0.38%)	P=0.93
No PET	269 (89.5%)	247 (93.56%)	P=0.08
All PET	31 (10.3%)	17 (6.44%)	P=0.10
PET \geq37 weeks	14 (4.65%)	10 (2.75%)	P=0.61
All PET <37 weeks	17 (5.65%)	7 (2.65%)	P=0.08
PET between 34-36+6	6 (1.99%)	6 (2.27%)	P=0.82
PET < 34 weeks	11 (3.65%)	1 (0.38%)	P<.001

* Included in Live Births risk analysis of early preeclampsia

Применение аспирина по результатам ПЭ скрининга

Результат:

- Стратегия скрининга 1Т на раннюю ПЭ эффективна
- Результаты применения аспирина подтверждают заключение метаанализа

A strategy of screening women with a first trimester algorithm for risk of developing ePET and advising high-risk women to take aspirin to 34 weeks' gestation does appear to be effective in reducing the prevalence of ePET. The reduction in prevalence of pre-eclampsia is consistent with recent meta-analyses focusing on women treated <16 weeks' gestation and on outcomes <34 weeks' gestation.