

REF			SYSTEM
05144671190	05144671500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Lietuvių

Sistemos informacija

Skirta **cobas e 411** analizatoriui: tyrimo numeris 820

Skirta **cobas e 601** ir **cobas e 602** analizatoriams: Pritaikymo kodo numeris 083

Paskirtis

Imunologinis kiekybinis in vitro tyrimas, skirtas placentos augimo faktoriaus (PIGF) koncentracijos nustatymui žmogaus serume.

Elecsys PIGF tyrimas yra naudojamas kartu su Elecsys sFlt-1 tyrimu, vertinant sFlt-1/PIGF santykį. sFlt-1/PIGF santykis yra naudotinas kaip pagalbinė preeklampsijos diagnostikos priemonė, kartu su kita diagnostine bei klinikiškai informacija.

Be to, sFlt-1/PIGF santykis yra naudotinas kaip pagalbinė priemonė trumpalaikiam preeklampsijos prognozavimui (patvirtinimui, paneigimui) nėščioms moterims, kurioms įtariama preeklampsija, kartu su kita diagnostine ir klinikiškai informacija.

Šis tyrimas, kaip vienas iš komponentų kombinacijoje su kitais parametrais, yra skirtas ankstyvos preeklampsijos rizikos įvertinimui per pirmąjį nėštumo trimestrą.

Elektrochemiluminescencinis imunologinis tyrimas (angl. electrochemiluminescence immunoassay-ECLIA) yra skirtas naudoti Elecsys ir **cobas e** imunologiniuose analizatoriuose.

Santrauka

Preeklampsija (PE) yra rimta nėštumo komplikacija, kuriai būdinga hipertenzija ir proteinurija po 20 nėštumo savaitės. Preeklampsija nustatoma 3-5 % nėštumų ir lemia reikšmingą motinos ir vaisiaus sergamumą bei mirtingumą. Klinikinė išraiška gali būti įvairi: nuo lengvų iki sunkių formų; preeklampsija vis dar yra viena iš vyraujančių motinos ir vaisiaus sergamumo ir mirtingumo priežasčių.^{1,2,3,4,5,6}

Manoma, kad preeklampsija atsiranda dėl angiogeninių faktorių, kurie indukuoja endotelio disfunkciją, atspalaidavimo iš placentos. Moterų, sergančių preeklampsija, PIGF (placentos augimo faktorius) ir sFlt-1 (tirpi fms panaši tirozino kinazė-1, dar žinoma kaip tirpus VEGF receptorius-1) koncentracija serume yra pakitusi. Be to, cirkuliuojančių PIGF ir sFlt-1 koncentracija gali padėti atskirti normalų nėštumą nuo preeklampsijos netgi iki pasireiškiant klinikiškai simptomams. Normalaus nėštumo metu pro-angiogeninio faktoriaus PIGF koncentracija didėja pirmųjų dviejų trimestrų metu ir ima mažėti, nėštumui artėjant link gimdymo termino. Tuo tarpu anti-angiogeninio faktoriaus sFlt-1 koncentracija išlieka stabili ankstyvos ir vidurinės nėštumo stadijos metu, o artėjant gimdymo laikui stabiliai didėja. Nustatyta, kad moterų, kurioms išsivysto preeklampsija, sFlt-1 koncentracija yra didesnė, o PIGF koncentracija mažesnė, nei normalių nėštumų metu.^{7,8,9,10}

Nustatyta, kad sFlt-1 ir PIGF santykis yra geresnis prognostinis preeklampsijos žymuo, nei šie parametrai atskirai. Panašu, kad sFlt-1/PIGF santykis yra patikimas įrankis diferencijuojant skirtingus su nėštumu susijusius hipertenzinius sutrikimus. Be to, sFlt-1/PIGF pasizymi galima verte kaip prognostinis PE parametras ir gali būti naudingas prognozuojant preeklampsiją bei susijusias nepalankias vaisiaus ir motinos išėitis, stratifikuojant riziką ir gydant.^{5,11,12,13,14,15,16,17,18,19}

Pacientėms su preeklampsijos simptomais ir požymiais sFlt-1/PIGF santykis yra naudingas trumpalaikiam preeklampsijos ligos prognozavimui.^{17,18} sFlt-1/PIGF santykis taip pat gali pagerinti ankstyvos pradžios preeklampsijos prognozavimui moterims su rizikos veiksniais (intrauterinio augimo sulėtėjimo (angl. intrauterine growth restriction, IUGR); preeklampsijos; eklampsijos; hemolizės, padidėjusių kepenų fermentų ir sumažėjusio trombocitų skaičiaus (HELLP) sindromo; pregestacinio diabeto; nenormalaus gimdos arterijos ultragarsinio Doplerio tyrimo anamnezė).²⁰ Buvo įrodyta, kad neparinktos negimdžiusioms moterims su vienavaisyiu nėštumu, atrankinė patikra naudojant sFlt-1/PIGF santykį ≈ 20 , ≈ 28 ir ≈ 36 gestacinėmis savaitėmis yra naudinga prognozuojant svarbiausius preeklampsijos pasireiškimus (tiriant 36 gestacinę savaitę sFlt-1/PIGF santykis ≤ 38 turėjo didesnę nei 99 % neigiamą prognostinę reikšmę sunkiai preeklampsijai).²¹

Didelis sFlt 1/PIGF santykis yra susijęs su trumpesne likusia nėštumo trukme ir didesne prieššlaikinio gimdymo rizika.²² Buvo nustatyta, kad sFlt-1/PIGF santykis daro poveikį klinikiškai sprendimams dėl reikšmingos dalies moterų su įtariama preeklampsija hospitalizacijos.²³ Sveikatos ekonomikos tyrimas parodė, kad sFlt-1/PIGF santykio tyrimo įvedimas į klinikinę praktiką JK gali sumažinti kaštus, sumažinant nereikalingas moterų su maža preeklampsijos rizika hospitalizacijas.²⁴ Elecsys sFlt-1/PIGF santykio tyrimas, naudojamas kartu su klinikiškai ištyrimu ir tolesniu klinikiu sekimu, yra rekomenduojamas JK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kaip pagalbinė priemonė paneigiant preeklampsiją moterims su įtariama preeklampsija tarp 20 ir 34+6 gestacinių savaičių.²⁵

Ankstyvos preeklampsijos atrankinei patikrai pirmojo nėštumo trimestro metu siūlomi skirtingi modeliai, kuriuose naudojamas PIGF.^{26,27,28,29,30,31}

Apibendrinant, PIGF ir sFlt-1 koncentracija motinos kraujyje, nustatyta imunologiniais tyrimais, pagerina diagnostines preeklampsijos galimybes, apimančias klinikiškus simptomus, proteinuriją ir gimdos arterijos greičio matavimą Dopleriu.^{5,6,13,15,16,32,33,34}

PIGF širdies ir kraujagyslių ligų metu: Mažesnėmis koncentracijomis PIGF gali būti nustatytas normalioms nenėščioms tiriamosioms. Padidėjusi PIGF koncentracija gali būti nustatyta pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis, kaip mikro- arba makrovaskulinės aterosklerozės indikatorius, ir kaip patloginės angiogenezės žymuo. Be to, nustatyta, kad PIGF yra nepriklausomas sergamumo ir mirtingumo nuo širdies ir kraujagyslių ligų prognostinis veiksnys, sergant 1 ir 2 tipo diabetu.^{35,36,37,38}

Tyrimo principas

Sluoksninės struktūros principas. Bendra tyrimo trukmė: 18 minučių.

- 1-oji inkubacija: 50 μ L mėginio, biotinilintas monokloninis PIGF-specifinis antikūnas ir monokloninis PIGF-specifinis antikūnas, žymėtas rutenio kompleksu^a, reaguoją, sudarydami sluoksninės struktūros kompleksą.
- 2-oji inkubacija: Pridėjus streptavidiną dengtų mikrodalelių, sąveikaujant biotinui ir streptavidinui, kompleksas prisijungia prie kietosios fazės.
- Reakcijos mišinys įsiurbiamas į matavimo kamerą, kurioje ant elektrodo paviršiaus magnetiniu būdu surenkamos mikrodalelės. Nesurištos medžiagos pašalinamos naudojant ProCell/ProCell M. Prie elektrodo prijungus elektros srovę skatinama chemiluminescencinė emisija, kurios dydis išmatuojamas fotodaugintuvu.
- Rezultatai nustatomi iš kalibravimo kreivės, kuri kiekvienam analizatoriui generuojama iš 2 taškų kalibravimo ir iš pagrindinės kreivės, pateikiamos su reagentų brūkšninio kodu arba elektroniniu brūkšninio kodu.

a) Tris(2,2'-bipiridil)rutenio(II)-kompleksas (Ru(bpy)₃²⁺)

Reagentai - darbiniai tirpalai

Ši reagentų stovo pakuotė yra pažymėta PLGF.

- M Streptavidiną dengtos mikrodalelės (permatomas dangtelis), 1 buteliukas, 6.5 mL:
Streptavidiną dengtos mikrodalelės, 0.72 mg/mL; konservantas.
- R1 Anti-PIGF-Ak~biotinas (pilkas dangtelis), 1 buteliukas, 8 mL:
Biotinilinti monokloniniai anti-PIGF antikūnai (pelės) 0.6 mg/L; fosfato buferis 50 mmol/L, pH 6.0; konservantas.
- R2 Anti-PIGF-Ab~Ru(bpy)₃²⁺ (juodas dangtelis), 1 buteliukas, 8 mL:
Monokloniniai anti-PIGF antikūnai (pelės), žymėti rutenio kompleksu 4.0 mg/L; fosfato buferis 50 mmol/L, pH 6.0; konservantas.

Atsargumo priemonės ir įspėjimai

Skirtas naudoti in vitro diagnostikai sveikatos priežiūros specialistams. Laikytis įprastų atsargumo priemonių, būtinų dirbant su visais laboratorijos reagentais.

Infekcinės ir mikrobiologinės atliekos:

Įspėjimas: su atliekomis dirbkite kaip su potencialiai biologiškai

pavojingomis medžiagomis. Atliekas šalinkite pagal priimtas laboratorijos instrukcijas ir procedūras.

Pavojus aplinkai:

Laikykites visų galiojančių vietinių šalinimo reglamentų, kad pasirinktumėte saugų šalinimą.

Saugos duomenų lapas pateikiamas profesionaliems naudotojams paprašius.

Šiame rinkinyje yra komponentų, kurie pagal reglamentą (EB) Nr. 2008/1272 skirstomi į šias klases:



Įspėjimas

H317 Gali sukelti alerginę odos reakciją.

Prevencija:

P261 Stengtis neįkvėpti dulkių/dūmų/dujų/rūko/garų/aerolio.

P272 Užterštų darbo drabužių negalima išnešti iš darbo vietos.

P280 Mūvėti apsaugines pirštines.

Veiksmai, kurių reikia imtis:

P333 + P313 Jeigu sudirginama oda arba ją išberia: kreiptis į gydytoją.

P362 + P364 Nusivilkite užterštus drabužius ir išskalbtį prieš vėl apsivelkant.

Šalinimas:

P501 Turinį/talpyklę išpilti (išmesti) į patvirtintą atliekų šalinimo įrenginį.

Produktų saugumo žymėjimas parengtas vadovaujantis ES GHS gairėmis.

Kontaktinis telefonas: visos šalys: +49-621-7590

Dirbdami su visų rūšių reagentais ir mėginiais (mėginiais, kalibratoriais ir kontrolinėmis medžiagomis) venkite putų susidarymo.

Reagentų paruošimas

Visi rinkinio reagentai paruošti naudojimui, jų negalima naudoti atskirai nuo rinkinio.

Visa informacija, reikalinga tinkamam tyrimo atlikimui, gali būti nuskaityta nuo atitinkamo reagento brūkšninio kodo.

Laikymo sąlygos ir stabilumas

Laikyti 2-8 °C temperatūroje.

Neužšaldykite.

Laikykite Elecsys reagentų rinkinį **statmenai**, kad mikrodalelės būtų visiškai prieinamos prieš procedūrą atliekamo automatinio maišymo metu.

Stabilumas:	
neatidarius, 2-8 °C temperatūroje	iki nurodytos galiojimo datos
atidarius, 2-8 °C temperatūroje	12 savaičių
analizatoriuose	12 savaičių

Mėginių surinkimas ir paruošimas

Buvo patikrinti ir yra priimtini tik toliau išvardyti mėginiai.

Serumas surenkamas į standartinius mėgintuvėlius arba mėgintuvėlius su skiriančiuoju geliu.

Atskirtas serumo mėginys po centrifugavimo turėtų būti laikomas 2-8 °C temperatūroje ilgiausiai iki 48 valandų, įskaitant mėginio gabenimą 2-8 °C temperatūroje. Nedelsdami tirkite mėginius arba užšaldykite juos -20 °C (± 5 °C) ar žemesnėje temperatūroje iki 6 mėnesių. Užšaldyti tik vieną kartą.

Išvardintų rūšių mėginiai buvo tiriami, pasirinkus tyrimo metu rinkoje buvusius mėgintuvėlius, t.y. nebuvo patikrinti visų gamintojų mėgintuvėliai. Įvairių gamintojų mėginių surinkimo sistemose gali būti skirtingų medžiagų,

kurios kai kuriais atvejais gali paveikti tyrimo rezultatus. Jei mėginius apdorojate pirminiuose mėgintuvėliuose (mėginių surinkimo sistemose), laikykites mėgintuvėlių gamintojo instrukcijų.

Prieš atlikdami tyrimą, mėginius su nuosėdomis centrifuguokite.

Nenaudokite mėginių, inaktyvintų dėl karščio poveikio.

Nenaudokite mėginių ir kontrolių, kurių stabilizavimui buvo naudotas azidas.

Užtikrinkite, kad mėginiai, kalibratoriai ir kontrolinės medžiagos prieš matavimą būtų 20-25 °C temperatūros.

Dėl galimo garavimo poveikio, mėginių, kalibratorių ir kontrolių matavimai analizatoriuose turėtų būti atlikti per 2 valandas.

Pateiktos medžiagos

Apie reagentus skaitykite skyriuje „Reagentai - darbiniai tirpalai“.

Reikalingos (bet nepateikiamos) medžiagos

- REF 05144701190, PIGF CalSet, skirtas 4 x 1.0 mL
- REF 05341787190, PreciControl Multimarker, skirtas 6 x 2.0 mL
- Bendra laboratorijos įranga

- cobas e** analizatorius

Papildomos medžiagos, skirtos **cobas e** 411 analizatoriui:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL sistemos buferis
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL matavimo kameros valymo tirpalas
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL plovimui skirtas vandens priedas
- REF 11933159001, Adapter for SysClean, adapteris
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 reakcijų indeliai
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 pipetų antgaliai
- REF 11800507001, Clean-Liner

cobas e 601 ir **cobas e** 602 analizatorių papildomos medžiagos:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L sistemos buferis
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L matavimo kameros valymo tirpalas
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 puodelių ProCell M ir CleanCell M paruošiamajam sušildymui prieš naudojimą
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL valymo tirpalas finalizavimo etapui ir praplovimui reagentų keitimo metu
- REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL matavimo sistemos valymo tirpalas
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 dėtuvių x 84 reakcijos indeliai ar pipetų antgaliai, atliekų maišeliai
- REF 03023150001, WasteLiner, atliekų maišeliai
- REF 03027651001, SysClean Adapter M, adapteris

Papildomos medžiagos visiems analizatoriams:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL sistemos valymo tirpalas

Tyrimas

Kad tyrimas būtų atliktas tinkamai, laikykites šiame dokumente pateiktų analizatoriaus naudojimo instrukcijų. Specifines analizatoriui tyrimo instrukcijas skaitykite atitinkamame naudotojo vadove.

Prieš naudojimą automatiškai atliekama mikrodalelių resuspensija. Specifinius tyrimo parametrus nuskaitykite iš reagento brūkšninio kodo. Išimtiniais atvejais, kai neįmanoma nuskaityti brūkšninio kodo, įveskite 15-os ženklų skaitmenų seką.

cobas e 601 ir **cobas e** 602 analizatoriai: Reikia turėti PreClean M tirpalą.

Atvėsintus reagentus sušildykite iki maždaug 20 °C temperatūros ir įstatykite į analizatoriaus reagentų diską (20 °C). Venkite putų susidarymo. Sistema automatiškai reguliuoja reagentų temperatūrą ir buteliukų atidarymą/uždarymą.

Kalibravimas

Atsekamumas: Šis metodas buvo standartizuotas pagal rinkoje esantį PIGF tyrimą.

Kiekviename Elecsys reagentų rinkinyje yra etiketė su brūkšninio kodo, joje – konkreti tam tikros reagentų partijos kalibravimui reikalinga informacija. Numatytoji pagrindinė kreivė yra pritaikoma analizatoriui, naudojant atitinkamą CalSet.

Kalibravimo dažnis: kalibravimas turi būti atliekamas po vieną kartą su kiekviena reagentų partija, naudojant šviežią reagentą (t. y. praėjus ne daugiau nei 24 valandoms nuo reagentų rinkinio registravimo analizatoriuje).

Kalibravimo intervalas gali būti praplėstas, remiantis laboratorijai priimtinu kalibravimo patvirtinimu.

Kalibravimo atnaujinimas rekomenduojamas:

- po 1 mėnesio (28 dienų), naudojant tos pačios partijos reagentus
- po 7 dienų (analizatoriuje naudojant tą patį reagentų rinkinį)
- pagal poreikį: pvz.: jei kokybės kontrolės rezultatai nepatenka į nurodytas ribas

Kokybės kontrolė

Kokybės kontrolei naudokite PreciControl Multimarker.

Papildomai galima naudoti kitą tinkamą kontrolinę medžiagą.

Skirtingiems koncentracijų intervalams skirtos kontrolės turėtų būti atliekamos atskirai (kiekviena) bent kartą per 24 valandas, kai tyrimas yra naudojamas; vieną kartą - vienam reagentų rinkiniui, taip pat po kiekvieno kalibravimo.

Kontrolės intervalai ir apribojimai turėtų atitikti kiekvienos laboratorijos individualius reikalavimus. Gautos reikšmės turėtų patekti į nustatytas ribas. Kiekviena laboratorija turi numatyti korekcines priemones, kurių reiktų imtis, reikšmėms nepatekus į nustatytas ribas.

Jei reikia, pakartokite reikiamų mėginių matavimus.

Vadovaukitės nustatytais valstybiniais ir vietiniais reikalavimais kokybės kontrolei užtikrinti.

Atkreipkite dėmesį: Kontrolinės medžiagos yra be brūkšninio kodo etikečių, taigi turi būti naudojamos kaip išorinės kontrolės. Visos reikšmės ir ribos turi būti įvestos rankiniu būdu. Žr. Naudotojo vadovo "Kokybės kontrolė" skyrių arba naudokite prietaiso programinės įrangos pagalbos internete funkciją.

Skaiciavimas

Analizatorius automatiškai apskaičiuoja kiekvieno mėginio analitės koncentraciją pg/mL.

Apribojimai - poveikiai

Tyrimui įtakos neturi: gelta (bilirubinas $\leq 428 \mu\text{mol/L}$ arba $\leq 25 \text{ mg/dL}$), hemolizė (Hb $\leq 0.311 \text{ mmol/L}$ arba $\leq 0.5 \text{ g/dL}$), lipemija (intralipidai $\leq 1500 \text{ mg/dL}$) ir biotinas ($\leq 123 \text{ nmol/L}$ arba $\leq 30 \text{ ng/mL}$).

Kriterijus: reikšmės suradimas $\pm 15 \%$ pradinės reikšmės ribose.

Pacientams, gydomiems didelėmis biotino dozėmis (t.y. $> 5 \text{ mg/parai}$), kraujo mėginių galima imti praėjus ne mažiau kaip 8 valandoms po paskutinės biotino dozės suvartojimo.

Reumatinio faktoriaus įtaka nebuvo pastebėta, kai jo koncentracija siekė iki 600 TV/mL .

Didelės dozės „kablo“ efektas nepasireiškia, kai PIGF koncentracija yra iki 100000 pg/mL .

Buvo atlikti in vitro tyrimai su 18 dažniausiai naudojamų medikamentų. Poveikis tyrimui nebuvo nustatytas.

Retais atvejais gali pasitaikyti trukdžių dėl ypač didelių specifinių tyrimo antikūnų, rutenio ar streptavidino antikūnų titrų. Šių trukdžių įtaką sumažina tam pritaikyta tyrimo procedūra.

Diagnozuojant, rezultatai visada turėtų būti vertinami kartu su paciento anamneze, fizinio ištyrimo duomenimis ir kita susijusia informacija.

Apribojimai ir reikšmių ribos

Matavimo ribos

$3\text{--}10000 \text{ pg/mL}$ (apibrėžiamos pagal nustatymo ribą ir pagrindinės kreivės maksimumą). Reikšmės, esančios žemiau 3 pg/mL , yra pateikiamos kaip $<3 \text{ pg/mL}$. Reikšmės, esančios aukščiau matavimo ribos, yra pateikiamos kaip $> 10000 \text{ pg/mL}$.

Matavimo reikšmių apatinės ribos

Tuščioji riba, nustatymo riba ir kiekybinio nustatymo riba

Tuščioji riba = 2 pg/mL

Nustatymo riba = 3 pg/mL

Kiekybinio nustatymo riba = 10 pg/mL

Tuščiojo matavimo riba ir nustatymo riba buvo nustatytos atsižvelgiant į CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A reikalavimus.

Kiekybinio nustatymo riba buvo nustatyta naudojant funkcinio jautrumo tyrimo rezultatus.

Tuščioji riba yra 95-osios procentilės vertė, gauta iš mėginių, kuriuose nebuvo analizuojamosios medžiagos $n \geq 60$ matavimų keliose nepriklausomose serijose. Tuščioji riba atitinka mažiausią koncentraciją, žemiau kurios tikimybė aptikti mėginius be analizuojamosios medžiagos yra 95% .

Nustatymo riba yra nustatoma pagal tuščiąją ribą ir žemos koncentracijos mėginių standartinį nuokrypį. Nustatymo riba atitinka žemiausią analitės koncentraciją, kurią galima nustatyti (reikšmė virš tuščiojo matavimo ribos su 95% tikimybe).

Funkcinis jautrumas yra mažiausia analitės koncentracija, kurią galima atkurti išmatuoti, kai tarpinis variacijos koeficientas CV yra $\leq 20 \%$.

Ji buvo nustatyta naudojant mažos koncentracijos PIGF mėginius.

Skiedimas

Nereikalingas, dėl plačių matavimo ribų.

Tikėtinės reikšmės

Šie rezultatai buvo gauti prospektyviniame daugiacentriniame tyrime: Preeklampsijos diagnostika, naudojant Elecsys sFlt-1 tyrimą ir Elecsys PIGF tyrimą (Roche tyrimo Nr. CIM RD000556/X06P006).¹⁶

Siekiant nustatyti normalių reikšmių intervalą normaliems nėštumams, 1685 vizitų metu buvo paimti 877 normotenzinių nėščių moterų mėginiai iš 9 tyrimo centrų Europoje (Vokietijoje, Ispanijoje, Austrijoje, Čekijoje, Šveicarijoje). Visos moterys turėjo vienavaisį nėštumą su normaliomis nėštumo išeitimis (pvz.: jokios preeklampsijos/HELLP sindromo, jokio IUGR). Kiekviename mėginyje buvo nustatyta sFlt-1 ir PIGF koncentracija, lygiagrečiai buvo apskaičiuotas sFlt-1/PIGF santykis.

Gestacinės savaitės: apibrėžiamos kaip nėštumo savaitės, skaičiuojamos nuo paskutinio mėnesinio ciklo pradžios.

Buvo gauti šie rezultatai:

Elecsys sFlt-1 tyrimo procentilės (pg/mL)

Gestacinė savaitė							
	10+0- 14+6	15+0- 19+6	20+0- 23+6	24+0- 28+6	29+0- 33+6	34+0- 36+6	37+0- gimdymas
5-asis procentilis	652	708	572	618	773	992	1533
50-asis procentilis	1328	1355	1299	1355	1742	2552	3485
95-asis procentilis	2501	2807	2997	3205	5165	7363	9184
N (vizitai)	246	157	217	346	319	224	176

Elecsys PIGF tyrimo procentilės (pg/mL)

Gestacinė savaitė							
	10+0- 14+6	15+0- 19+6	20+0- 23+6	24+0- 28+6	29+0- 33+6	34+0- 36+6	37+0- gimdymas
5-asis procentilis	28.8	66.2	119	169	114	78.0	54.4
50-asis procentilis	52.6	135	264	465	471	284	191
95-asis procentilis	122	289	605	1117	1297	984	862
N (vizitai)	246	157	217	346	319	224	176

Elecsys sFlt-1/PIGF santykio procentilė

Gestacinė savaitė							
	10+0- 14+6	15+0- 19+6	20+0- 23+6	24+0- 28+6	29+0- 33+6	34+0- 36+6	37+0- gimdymas
5-asis procentilis	9.27	3.51	1.82	0.945	0.941	1.23	2.18
50-asis procentilis	24.8	10.5	4.92	3.06	3.75	9.03	19.6
95-asis procentilis	54.6	25.7	14.6	10.0	33.9	66.4	112
N (vizitai)	246	157	217	346	319	224	176

Kiekviena laboratorija turėtų įvertinti tikėtinų reikšmių tinkamumą savų pacientų populiacijai ir, jei būtina, nustatyti savo rekomenduojamas reikšmes.

Specifiniai tyrimo atlikimo duomenys

Toliau pateikiami atitinkamų analizatorių tyrimo charakteristikų duomenys. Atskirose laboratorijose gauti rezultatai gali skirtis.

Glaudumas

Glaudumas buvo nustatytas, naudojant Elecsys reagentus, mėginius ir kontrolines medžiagas, pagal CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) protokolą (EP5-A2): 2 tyrimų serijos per dieną po du kartus, kiekviena atliekama 21 dieną (n = 84). Buvo gauti šie rezultatai:

cobas e 411 analizatorius					
		Atkartojamumas		Tarpinis glaudumas	
Mėginys	Vidurkis pg/mL	SN pg/mL	CV %	SN pg/mL	CV %
Žmogaus serumas 1	112	1.12	1.0	4.55	4.1
Žmogaus serumas 2	595	5.11	0.9	23.9	4.0
Žmogaus serumas 3	4510	38.2	0.8	181	4.0
Žmogaus serumas 4	9542	66.4	0.7	342	3.6
PreciControl MM ^{b)} 1	104	0.954	0.9	2.79	2.7
PreciControl MM2	1010	9.33	0.9	27.1	2.7

b) MM = Multimarker

cobas e 601 ir cobas e 602 analizatoriai					
		Atkartojamumas		Tarpinis glaudumas	
Mėginys	Vidurkis pg/mL	SN pg/mL	CV %	SN pg/mL	CV %
Žmogaus serumas 1	107	1.21	1.1	2.93	2.7
Žmogaus serumas 2	563	6.81	1.2	14.9	2.6
Žmogaus serumas 3	4255	46.2	1.1	104	2.4
Žmogaus serumas 4	9150	83.7	0.9	253	2.8
PreciControl MM1	97.4	2.90	3.0	4.48	4.6
PreciControl MM2	978	29.6	3.0	39.9	4.1

Klinikinis jautrumas ir specifiškumas

Pagalbinė preeklampsijos diagnostikos priemonė:

Šie rezultatai buvo gauti prospektyviniame daugiacentriniam tyrimo: Preeklampsijos diagnostika, naudojant Elecsys sFlt-1 tyrimą ir Elecsys PIGF tyrimą (Roche tyrimo Nr. CIM RD000556/X06P006).¹⁶

Šio atvejokontrolės tyrimo metu, Elecsys sFlt-1 ir Elecsys PIGF tyrimai buvo tirti lygiagrečiai, naudojant mėginius iš 468 nėščių moterų su normaliomis nėštumo išeitimis (jokios preeklampsijos/HELLP, jokio IUGR) ir 234 pacientų su preeklampsija/HELLP sindromu. Visi nėštumai buvo vienavaisiai. Preeklampsija buvo apibrėžta kaip naujai atsiradusi hipertenzija (sistolinis kraujo spaudimas ≥ 140 mmHg arba diastolinis kraujo

spaudimas ≥ 90 mmHg) ir proteinurija (> 0.3 g/24 val. arba $\geq 1+$ juosteliniame tyrime, jeigu negalėjo būti surinktas 24 valandų šlapimas) po 20 gestacinės savaitės. PE-nėštumas buvo apibrėžtas kaip ankstyva PE, jei klinikiniai PE požymiai atsirado prieš 34 gestacinę savaitę. Ankstyvos pradžio ir vėlyvos pradžios preeklampsijai siūlomos skirtingos ribinės reikšmės.

Ankstyva gestacinė fazė (20+0 - 33+6 savaitės)

Pagalbinė preeklampsijos diagnostikos priemonė			
	sFlt-1/PIGF santykis	Jautrumas	Specifiškumas
Paneigimo ribinė reikšmė	33	95.0 %	94.0 %
Patvirtinimo ribinė reikšmė	85	88.0 %	99.5 %

Vėlyva gestacinė fazė (34+0 savaitė - gimdymas)

Pagalbinė preeklampsijos diagnostikos priemonė			
	sFlt-1/PIGF santykis	Jautrumas	Specifiškumas
Paneigimo ribinė reikšmė	33	89.6 %	73.1 %
Patvirtinimo ribinė reikšmė	110	58.2 %	95.5 %

Pagalbinė trumpalaikio preeklampsijos prognozavimo priemonė:

Šie rezultatai buvo gauti prospektyviniame daugiacentriniam tyrimo: PROGNOSIS - daugiacentrinis, prospektyvinis, dvigubai aklas, neintervencinis tyrimas, vertinantis trumpalaikį preeklampsijos/eklampsijos/HELLP prognozavimą nėščių moterų su įtariama preeklampsija tarpe (Roche tyrimas nr. CIM RD000817).¹⁷

Mėginių ir klinikinių duomenų rinkimas vykdymas 30 tyrimo centrų visame pasaulyje, nuo 2010 gruodžio iki 2014 sausio mėnesio. Į tyrimą buvo įtrauktos 1273 nėščios moterys su klinikiniu preeklampsijos įtarimu nuo 24+0 dienų iki 36+6 dienų gestacinių savaičių; pirminiams tyrimo tikslams pasirinkta 1050 subjektų (500 tyrimo kohortoje ir 550 validacijos kohortoje). PROGNOSIS tyrimo metu buvo nustatyta viena ribinė 38 sFlt-1/PIGF santykio reikšmė:

- sFlt-1/PIGF santykis ≤ 38 : paneigia preeklampsiją 1 savaitę
- sFlt-1/PIGF santykis > 38 : patvirtina preeklampsiją per 4 savaites

Šiose lentelėse esantys rezultatai yra gauti validacijos kohortoje:

Trumpalaikis preeklampsijos prognozavimas – PANEIGIMAS	
sFlt-1/PIGF santykis	≤ 38
NPV ^{c)} (95 % CI ^{d)})	99.3 % (97.9-99.9)
Jautrumas (95 % CI)	80.0 % (51.9-95.7)
Specifiškumas (95 % CI)	78.3 % (74.6-81.7)

c) NPV = neigiama prognostinė vertė

d) CI = pasikliautinis intervalas

Trumpalaikis preeklampsijos prognozavimas – PATVIRTINIMAS	
sFlt-1/PIGF santykis	> 38
TPV ^{e)} (95 % CI)	36.7 % (28.4-45.7)
Jautrumas (95 % CI)	66.2 % (54.0-77.0)
Specifiškumas (95 % CI)	83.1 % (79.4-86.3)

e) TPV = teigiama prognostinė vertė

PROGNOSIS tyrimo metu kaip antrinė vertinamoji baigtis taip pat buvo apskaičiuota neigiama prognostinė reikšmė preeklampsijos paneigimui praėjus 2, 3 ir 4 savaitėms po tyrimo.¹⁸

% (95% CI)	Paneigimas per 1 savaitę	Paneigimas per 2 savaitę	Paneigimas per 3 savaitę	Paneigimas per 4 savaitę
NPV	99.3 97.9-99.9	97.9 96.0-99.0	95.7 93.3-97.5	94.3 91.7-96.3
Jautrumas	80.0 51.9-95.7	78.0 62.4-89.4	70.0 56.8-81.2	66.2 54.0-77.0
Specifiškumas	78.3 74.6-81.7	81.1 77.5-84.4	82.4 78.8-85.7	83.1 79.4-86.3

sFlt-1/PIGF santykis ir nepageidaujamos vaisiaus ir motinos išeitys:
PROGNOSIS tyrimo duomenų post hoc analizė parodė, kad sFlt-1/PIGF santykio ribinė reikšmė 38 gali prognozuoti kombinuotą vertinamąją baigtį, susidedančią iš preeklampsijos, eklampsijos arba HELLP sindromo arba nepageidaujamų vaisiaus ar motinos išeikių.¹⁷

Šiose lentelėse esantys rezultatai yra gauti validacijos kohortoje:

Kombinuotos vertinamosios baigties prognozavimas per 1 savaitę	
NPV (95 % CI)	98.5 % (96.9-99.5)
PPV (95 % CI)	18.5 % (12.0-26.6)
Jautrumas (95 % CI)	78.6 % (59.0-91.7)
Specifiškumas (95 % CI)	80.8 % (77.0-84.1)

Kombinuotos vertinamosios baigties prognozavimas per 4 savaites	
NPV (95 % CI)	90.1 % (86.8-92.8)
PPV (95 % CI)	65.5 % (56.3-74.0)
Jautrumas (95 % CI)	65.5 % (56.3-74.0)
Specifiškumas (95 % CI)	90.1 % (86.8-92.8)

sFlt-1/PIGF santykis ir laikas iki gimdymo:

Antrinė PROGNOSIS tyrimo analizė parodė, kad sFlt-1/PIGF santykis virš 38 yra susijęs su trumpesne likusia nėštumo trukme ir didesne priešlaikinio gimdymo rizika, tiek ankstyvoje, tiek vėlyvoje gestacijos fazėse, nepriklausomai nuo preeklampsijos buvimo.²²

Moterys, kurių sFlt-1/PIGF santykis buvo didesnis nei 38 (n = 250) turėjo 2.9-karto didesnę gresiančio gimdymo tikimybę (t.y. gimdymo tyrimo atlikimo dieną) ir trumpesnę laiką iki gimdymo, palyginus su moterimis, kurių sFlt-1/PIGF santykis buvo 38 ar mažiau, nepriklausomai nuo to ar joms išsivystė preeklampsija.²²

Likusi nėštumo trukmė nuo tyrimo atlikimo dienos buvo 17 dienų (mediana; interkvartilinis intervalas (IQR): 10-26 dienos) moterims, kurių sFlt-1/PIGF santykis > 38, palyginus su 51 diena (mediana; IQR: 30-75 dienos) moterims, kurių sFlt-1/PIGF santykis ≤ 38.²²

Priešlaikinių gimdymų dažnis moterų, kurių sFlt-1/PIGF santykis > 38, grupėje buvo 71.2 % (131/184 moterų), palyginus su 17.8 % grupėje, kurioje sFlt-1/PIGF santykis buvo ≤ 38 (118/664 moterų).²²

Ankstyvos preeklampsijos riziką įvertinimas 1-ąjį trimestrą:

Tsiakkas et al. atlikto tyrimo metu²⁶, kuriame tirtos 40212 moterys su vienavaisiais nėštumais, tikrintos 11-13 gestacinę savaitę naudojant motinos charakteristikas ir PIGF, gauti šie rezultatai.

	Klaidingai teigiamų rezultatų dažnis (%)	Nustatytas preeklampsijos su gimdymu dažnis (%)	
		< 32 savaitę	32+0 – 36+6 savaitės
Motinos charakteristikos ir PIGF 11-13 savaitę	5	68	44
	10	79	57

Kito tyrimo, atlikto Akolekar et al.²⁷, metu, kuriame tirtos 58884 moterys su vienavaisiais nėštumais, tikrintos 11-13 gestacinę savaitę naudojant motinos charakteristikas ir gimdos arterijos pulsacijos indeksą (PI), vidutinį arterinį spaudimą (VAS) ir PIGF.

	Klaidingai teigiamų rezultatų dažnis (%)	Nustatytas preeklampsijos su gimdymu dažnis (%)
		< 34 savaitę
Motinos charakteristikos, gimdos arterijos PI, VAS, PIGF 11-13 savaitę	5	87.4
	10	95.8

Panašūs rezultatai taip pat gauti ir kituose tyrimuose, kuriuose PIGF naudotas kaip vienas iš parametų vertinant preeklampsijos riziką.^{28,29,30,31}

Metodų palyginimas

Palyginus Elecsys PIGF tyrimą (y) su rinkoje esančiu PIGF tyrimu (x), naudojant klinikinius mėginius, gautos tokios koreliacijos (pg/mL):

Tirtų mėginių skaičius: 119

Passing/Bablok³⁹

y = 1.07x + 0.144

r = 0.930

Tiesinė regresija

y = 1.06x - 1.03

r = 0.994

Mėginių koncentracijų reikšmės buvo apytiksliai nuo 9 iki 850 pg/mL.

Analitinis specifiškumas

Naudojami monokloniniai antikūnai yra labai specifiški žmogaus PIGF. Buvo gautos šios kryžinės reakcijos:

Medžiaga	Maksimali tirta koncentracija pg/mL	Kryžminis reaktyvumas %
VEGF 165	10000	0.001
VEGF/PIGF-1 heterodimeras	10000	0.8
Glikozilintas rekombinantinis žmogaus PIGF-2	5000	16.8

Nuorodos

- Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertens Pregnancy 2001;20(1):IX-XIV.
- Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, et al. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. Vasc Health Risk Manag 2011;7:467-474.
- Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. Lancet 2001;357:53-56.
- Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, et al. Pre-eclampsia. Lancet 2010;376:631-644.
- Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2010;202:(161).e1-11.
- Verlohren S, Stepan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. Clin Sci 2012;122(2):43-52.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest 2003;111:649-658.
- Levine RJ, Thadhani R, Qian C, et al. Urinary Placental Growth Factor and Risk of Preeclampsia. JAMA 2005;293:77-85.
- Molvarec A, Szarka A, Walentin S, et al. Circulating angiogenic factors determined by electrochemiluminescence immunoassay in relation to the clinical features and laboratory parameters in women with pre-eclampsia. Hypertens Res 2010;33:892-898.
- Schiettecatte J, Russcher H, Anckaert E, et al. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PIGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. Clin Biochem 2010;43(9):768-770.

- 11 Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:58.e1-8.
- 12 Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012;125(7):911-919.
- 13 Moore AG, Young H, Keller JM, et al. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(12):2651-2657.
- 14 Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/antiangiogenic factors in the third trimester of pregnancy to identify the patient at risk for stillbirth at or near term and severe late preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:287.e1-15.
- 15 Rana S, Schnettler WT, Powe C, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy* 2013;32(2):189-201.
- 16 Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension* 2014;63(2):346-352.
- 17 Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13-22.
- 18 Verlohren S, Llurba E, Chantraine F, et al. The sFlt-1/PLGF ratio can rule out preeclampsia for up to four weeks in women with suspected preeclampsia. *Pregnancy Hypertension* 2016;6(3):140-141.
- 19 Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(3):241-246.
- 20 Perales A, Delgado JL, de La Calle M, et al. sFlt-1/PIGF for early-onset pre-eclampsia prediction: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50(3):373-382.
- 21 Sovio U, Gaccioli F, Cook E, et al. Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women. *Hypertension* 2017;69(4):731-738.
- 22 Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women With Suspected Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2016;128(2):261-269.
- 23 Klein E, Schlembach D, Ramoni A, et al. Influence of the sFlt-1/PIGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. *PLoS One* 2016;31:11(5):e0156013.
- 24 Vathis M, Strunz-McKendry T, Hund M, et al. sFlt-1/PIGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(6):765-771.
- 25 Diagnostics guidance [DG23] PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio). May 2016
- 26 Tsiakkas A, Cazacu R, Wright A, et al. Maternal serum placental growth factor at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:472-477.
- 27 Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:8-15.
- 28 O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:103.e1-103.e12.
- 29 Poon LC, Kametas NA, Maiz N, et al. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009;53:812-818.
- 30 Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenatal Diagnosis* 2014;34:618-627.
- 31 Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, et al. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:66-74.
- 32 Hagmann H, Thadhani R, Benzing T, et al. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin Chem* 2012;58(5):837-845.
- 33 Cerdeira AS, Karumanchi SA. Angiogenic factors in preeclampsia and related disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(11),pii:a006585.
- 34 Goel A, Rana S. Angiogenic factors in preeclampsia: potential for diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:643-650.
- 35 Kurz K, Voelker R, Zdunek D, et al. Effect of stress-induced reversible ischemia on serum concentrations of ischemia-modified albumin, natriuretic peptides and placental growth factor. *Clin Res Cardiol* 2007;96:152-159.
- 36 Tarnow L. Elevated Placental Growth Factor (PIGF) Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality in Type 1 Diabetic Patients with Diabetic Nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65:73-79.
- 37 Pilarczyk K, Sattler KJ, Galili O, et al. Placenta growth factor expression in human atherosclerotic carotid plaques is related to plaque destabilization. *Atherosclerosis* 2008;196:333-340.
- 38 Iwama H, Uemura S, Naya N, et al. Cardiac Expression of Placental Growth Factor Predicts the Improvement of Chronic Phase Left Ventricular Function in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1559-1567.
- 39 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Šis produktas ar jo dalys yra pagamintos pagal licenciją iš ThromboGenics ir Geymonat pagal Europos Patento Numerį 550519 ir JAV Patento Numerį 7314734 ir šio patento užsienio teisių atitikmenį. Laukiama papildomų JAV patentų.

Išsamesnės informacijos ieškokite jus dominančio analizatoriaus naudotojo vadove, atitinkamuose pritaikymo aprašuose, produkto informacijoje ir visų reikiamų komponentų pakuočių informaciniuose lapeliuose (jeigu jie prieinami jūsų šalyje).

Šiuose informaciniuose lapeliuose kaip dešimtainės trupmenos skryklis visada naudojamas taškas, skiriantis sveikąjį skaičių nuo dešimtainės trupmenos skaitmenų. Tūkstančių skrykliai nenaudojami.

Bet koks rimtas įvykis, kurio atsiradimas yra susijęs su prietaiso naudojimu, turėtų būti pranešamas gamintojui ir kompetentingai valstybės narės, kurioje yra naudotojas ir / ar pacientas, institucijai.

Saugos ir veiksmingumo duomenų santrauka pasiekiama čia: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Simboliai

Roche Diagnostics papildomai naudoja šiuos simbolius ir ženklus, be išvardytų standarte ISO 15223-1 (skirta JAV: naudojamų simbolių apibūdinimo ieškokite dialog.roche.com):

CONTENT	Rinkinio turinys
SYSTEM	Analizatoriai / instrumentai, su kuriais gali būti naudojami reagentai
REAGENT	Reagentas
CALIBRATOR	Kalibratorius
→	Tūris po atskiedimo arba maišymo
GTIN	Visuotinis prekybos identifikacijos numeris (angl. Global Trade Item Number)

Papildymai, naikinimai ar pakeitimai yra pažymėti pakeitimų juosta parašėję.

© 2021, Roche Diagnostics

05144671500V12.0

Elecsys PIGF

cobas[®]

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606

